

**Device and method for depletion of the leukocyte content of blood and blood components.****Publication number:** JP3502094 (T)**Publication date:** 1991-05-16**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

**- international:** A61M1/02; A61K35/14; A61M1/14; A61M1/36; B01D17/00; B01D29/01; B01D35/02; B01D39/04; B01D39/16; B01D69/02; A61M1/02; A61K35/14; A61M1/14; A61M1/36; B01D17/00; B01D29/01; B01D35/00; B01D39/02; B01D39/16; B01D69/00; (IPC1-7): A61K35/14; A61M1/14; B01D39/16; B01D69/02

**- European:** A61M1/36C4F; B01D39/04; B01D39/16B4

**Application number:** JP19880509002T 19881019**Priority number(s):** US19870110413 19871020; US19880218169 19880713**Also published as:**

 EP0313348 (A2)  
 EP0313348 (A3)  
 EP0313348 (B1)  
 EP0313348 (B2)  
 WO8903717 (A1)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 3502094 (T)

Abstract of corresponding document: EP 0313348 (A2)

Devices for the depletion of leukocytes in blood products, preferably comprising an upstream porous element including means for removal of gels, at least one intermediate porous element including means for removal of microaggregates, and a downstream element including means for removal of leukocytes by both adsorption and filtration, preferably with at least one of the elements having been modified to a CWST in excess of 53 dynes/cm.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(5)

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公表  
⑫ 公表特許公報(A) 平3-502094

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup> 識別記号 庁内整理番号 審査請求 未請求  
A 61 K 35/14 3 0 0 Z 8615-4C 予備審査請求 有 部門(区分) 3(2)  
A 61 M 1/14 6720-4C  
B 01 D 39/16 6703-4D  
69/02 8822-4D  
⑭ 公表 平成3年(1991)5月16日  
(全 34 頁)

⑮ 発明の名称 血液および血液成分の白血球含量を低下させるための装置および方法  
⑯ 特 願 昭63-509002 ⑰ 翻訳文提出日 平2(1990)4月20日  
⑱ 出 願 昭63(1988)10月19日 ⑲ 国際出願 PCT/US88/03598  
⑳ 国際公開番号 WO89/03717  
㉑ 国際公開日 平1(1989)5月5日  
優先権主張 ㉒ 1987年10月20日 ㉓ 米国(US) ㉔ 110,413  
㉕ 1988年7月13日 ㉖ 米国(US) ㉗ 218,169  
㉘ 発 明 者 ボール, デーヴィッド・ボリス アメリカ合衆国ニューヨーク州11576, ロスリン・エステイツ, ヒ  
ツコリー・ヒル 5  
㉙ 出 願 人 ボール・コーポレーション アメリカ合衆国ニューヨーク州11542, グレン・コープ, シー・ク  
リフ・アベニュー 30  
㉚ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名  
㉛ 指 定 国 AU, BR, JP, KR, NO

請 求 の 範 囲

1. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、少なくとも第1、第2および第3の予備成形された多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第3素子の間に挿入され、逐次素子それぞれは先行するものより小さなポア直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含む装置。
2. 第3素子が約4〜約8μmのポア直径を示す、請求の範囲第1項に記載の装置。
3. 第3素子が約4〜約5.5μmのポア直径を示し、装置が2日から約5〜10日まで経過した血液製剤の処理に好適である、請求の範囲第2項に記載の装置。
4. 第3素子が約6〜約8μmのポア直径を示し、装置が約10日以上経過した血液製剤の処理に好適である、請求の範囲第2項に記載の装置。
5. 系列内の第1素子がニードル繊維構造体からなる、請求の範囲第1項に記載の装置。
6. 第1素子が制御された厚さに熱間圧縮されている、請求の範囲第5項に記載の装置。
7. 第1素子の平均ポア直径が、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4〜7cm水柱の差圧を必要とするものである、請求の範囲第6項に記載の装置。
8. ポア直径がほぼ幾何学的に漸進する少なくとも3段階の

- スパンで約25μmから約10μmにまで及ぶ多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子が含まれる、請求の範囲第1項に記載の装置。
9. 約25μmから約10μmまでの範囲に及ぶ段階的に漸減するポア直径を示す多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子が含まれる、請求の範囲第1項に記載の装置。
  10. 単一の挿入素子のポア直径が約25μmから約10〜約15μmのポア直径にまで段階的に漸次変化する、請求の範囲第1項に記載の装置。
  11. 1または2以上の素子に界面活性剤が添加されている、請求の範囲第1項に記載の装置。
  12. 界面活性剤の特性が、装置により処理される血液製剤中で約55〜45ダイン/cmの表面張力を誘導するものである、請求の範囲第11項に記載の装置。
  13. 少なくとも1個の素子が53ダイン/cm以上のCHSTに改質されている、請求の範囲第1項に記載の装置。
  14. 少なくとも1個の素子が59ダイン/cm以上のCHSTに改質されている、請求の範囲第13項に記載の装置。
  15. 少なくとも1個の素子が63ダイン/cm以上のCHSTに改質されている、請求の範囲第14項に記載の装置。
  16. 少なくとも1個の素子が約55〜約75ダイン/cmのCHSTに改質されている、請求の範囲第13項に記載の装置。
  17. 少なくとも1個の素子が約55〜約70ダイン/cmのCHSTに改質されている、請求の範囲第16項に記載の装置。
  18. 少なくとも1個の素子が、ヒドロキシル部分少なくとも1

個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質されている、請求の範囲第13項に記載の装置。

19. 各素子の有効断面積が54cm<sup>2</sup>以上である、請求の範囲第1項に記載の素子。

20. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、請求の範囲第19項に記載の装置。

21. 装置の全内部気孔容積が37ml以下である、請求の範囲第19項に記載の装置。

22. 第3素子における白血球除去手段に濾過手段が含まれる、請求の範囲第1項に記載の装置。

23. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、第1、第2および第3の多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第3素子の間に挿入され、逐次素子それぞれはそれに先行するものより小さなポア直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含み、かつこれらの素子のうち少なくとも1個は53ダイン/cm以上のCWSTに改質されている装置。

24. すべての素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第23項に記載の装置。

25. 装置が目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫し

て供給する、請求の範囲第23項に記載の装置。

26. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第25項に記載の装置。

27. すべての素子の全容積が約28ml以下である、請求の範囲第25項に記載の装置。

28. 装置の全内部容積が37ml以下である、請求の範囲第27項に記載の装置。

29. 装置の全容積が60ml以下である、請求の範囲第28項に記載の装置。

30. 多孔質素子が繊維性であり、すべての繊維の全表面積が4m<sup>2</sup>以下である、請求の範囲第25項に記載の装置。

31. すべての繊維の全表面積が3.5m<sup>2</sup>以下である、請求の範囲第25項に記載の装置。

32. 第3素子のポア直径が4~8μmである、請求の範囲第30項に記載の装置。

33. 第3素子のポア直径が4~8μmである、請求の範囲第31項に記載の装置。

34. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第23項に記載の装置。

35. 第1素子がゲルを除去するための2以上の手段を含む、請求の範囲第23項に記載の装置。

36. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、合成繊維から予備成形された一体素子少なくとも1個からなり、該繊維の表面が53ダイン/cm以上の改質されたCWSTを示す装置。

37. 繊維がそれらのCWSTを2ダイン/cm以上高めるべく改質さ

れている、請求の範囲第36項に記載の装置。

38. CWSTが59ダイン/cm以上である、請求の範囲第36項に記載の装置。

39. CWSTが63ダイン/cm以上である、請求の範囲第38項に記載の装置。

40. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる基1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質されている、請求の範囲第36項に記載の装置。

41. 血液製剤から白血球を除去する装置において、繊維基材が53ダイン/cm以上の臨海潤滑表面張力を得るべく放射線グラフトされ、次いで非脆破性の凝結体を形成すべく熱間圧縮された素子少なくとも1個からなる装置。

42. 素子が約54~75ダイン/cmのCWSTに改質されている、請求の範囲第41項に記載の装置。

43. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質されている、請求の範囲第41項に記載の装置。

44. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、白血球を除去する手段を含む、合成繊維の一体素子予備成形素子少なくとも1個からなる装置。

45. 合成繊維が約54~75ダイン/cmのCWSTに改質されている、請求の範囲第44項に記載の装置。

46. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質されている、請求の範囲第44項に記載の装置。

47. 濾過前に液相のゲル含量を低下させ、これによりフィルターアセンブリーの容量を増大させる装置において、少なくとも第1および第2の多孔質素子からなり、第1素子が少なくとも一部はユードルド繊維ウェブから構成され、第2素子が第1素子より小さなポアサイズを示す装置。

48. 液相が血液製剤である、請求の範囲第47項に記載の装置。

49. 第2素子が平面平行不織部品少なくとも1個からなる、請求の範囲第47項に記載の装置。

50. さらに第3素子を含み、第2素子が第1素子と第3素子の間に配置され、第2および第3素子のうち少なくとも一方が液相の表面張力の約2~20ダイン/cm以内のCWSTに改質されている、請求の範囲第49項に記載の装置。

51. 装置が目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫して供給する、請求の範囲第50項に記載の装置。

52. すべての素子の全容積が28ml以下である、請求の範囲第51項に記載の装置。

53. 装置の全容量が37ml以下である、請求の範囲第52項に記載の装置。
54. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第47項に記載の装置。
55. すべての構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第54項に記載の装置。
56. 第1素子のボア直径が、イソプロピルアルコールで予備湿润させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4~7cm水柱の差圧を必要とするものである、請求の範囲第48項に記載の装置。
57. 第2素子および第3素子のうち少なくとも一方が約54~約75ダイン/cmのCWSTに改質されている、請求の範囲第50項に記載の装置。
58. 第2素子が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質されている、請求の範囲第47項に記載の装置。
59. 有効流路の一部が組立て前に予備成形された3個以上の素子からなり、これらがそれぞれ54cm以上の流路断面積を備えている、請求の範囲第48項に記載の装置。
60. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、請求の範囲第59項に記載の装置。
61. 全内部気孔容積が37ml以下である、請求の範囲第59項に記載の装置。

求の範囲第64項に記載の装置。

67. スロットがハウジングの底部から頂部まで伸びている、請求の範囲第66項に記載の装置。
68. スロットの長さがハウジングの内径の50~80%であり、スロットがハウジングの頂部まで伸びている、請求の範囲第64項に記載の装置。
69. スロットの深さがハウジングの頂部に向かって増大している、請求の範囲第68項に記載の装置。
70. ハウジングが一般に円形の形状を備え、スロットがハウジングの頂部からハウジングの垂直内径の少なくとも一部に沿って伸びる、請求の範囲第64項に記載の装置。
71. 患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるほぼ同筒状のハウジングと、ハウジング内に配置されかつ上流表面および下流表面を備えたディスク状分離用素子とからなり、ハウジングがさらに下記のものを含む：分離用素子の上流表面に面し、入口プレナムを定める入口セクション（入口は入口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの入口リッジの頂部に開口し、入口リッジを通して伸び、そしてハウジングの底部で入口プレナムと連絡する通路を含む）ならびに分離用素子の下流表面に面し、出口プレナムを定め、かつスロット（出口プレナムより深く、出口プレナムと出口の間を連絡する）を含む出口セクション（出口は出口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの出口リッジの底部に開口し、出口リッジを通して伸

び、そしてハウジングの頂部付近でスロットと連絡する通路を含む）装置。

62. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、上流多孔質素子、少なくとも1個の中間多孔質素子、少なくとも1個の中間多孔質素子、ならびに下流多孔質素子からなり、上流素子はゲルを除去する手段を含み、中間素子は微小凝集体を除去する手段を含み、下流素子は白血球を除去する手段を含み、上流、中間および下流素子はハウジング内に縛りはめによって固定されている装置。
63. 患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、ならびにハウジング内に流体流路を横切って配置されかつ下流表面を含む分離用素子からなり、入口はハウジング底部付近および分離手段から上流においてハウジングと連絡し、ハウジングはさらに流体から流体内空気を分離する通路手段を含み、この通路手段は分離用素子から下流に配置されかつハウジング頂部付近で出口と連絡している装置。
64. ハウジングが、分離用素子の下流表面に面しかつプレナムを定める壁面を含み、通路手段が、該壁面に配置されかつプレナムと出口を連絡するスロットを含み、該スロットがプレナムより深い、請求の範囲第63項に記載の装置。
65. 壁面がスロットと連絡する複数の同心円状溝を含む、請求の範囲第64項に記載の装置。
66. スロットがハウジングの底部から頂部まで伸びている、請求の範囲第64項に記載の装置。
72. 入口セクションが複数の同心円状溝、および入口通路と各円形溝との間に伸びるアクセスを含み、これらの円形溝およびアクセスが集合的に入口プレナムを定め、該入口プレナムはハウジング底部の入口通路付近で最大の深さである、請求の範囲第71項に記載の装置。
73. 出口セクションがスロットと連絡する複数の同心円状溝を含み、スロットがハウジング底部からハウジング頂部まで伸び、ハウジングの頂部において底部より大きな深さである、請求の範囲第71項に記載の装置。
74. ハウジングがさらにディスク状分離用素子の周囲の周りに配置された円筒形カラーを含み、ディスク状分離用素子が円筒形カラーにそれらの間の縛りはめによってシールされている、請求の範囲第71項に記載の装置。
75. 血液製剤を請求の範囲第1項ないし第22項のいずれかの装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。
76. 血液製剤を請求の範囲第23項ないし第40項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。
77. 血液製剤を請求の範囲第41項ないし第43項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。
78. 血液製剤を請求の範囲第44項ないし第46項のいずれかに記

## 明 細 書

血液および血液成分の白血球含量を  
低下させるための装置および方法

## 技術分野

本発明は全血およびそれに由来する製剤、特に輸血前にそれらの許容保存期間に至るまでのいずれかの期間保存された血球を含めたバック状ヒト赤血球から白血球含量を低下させる方法、およびそれを行うための装置に関する。

## 発明の背景

1人または2人以上の供血者から他の者へ全血を輸血することは50年以上も実施されているが、最近では血液成分を輸血することが行われている。時間の経過ならびに研究および臨床データの蓄積によって、輸血法は大幅に改良された。現在の実際の観点では、全血が投与されることはまれであり；むしろ赤血球を必要とする患者にはバック状赤血球（以下PRC）が投与され、血小板を必要とする患者には血小板濃縮物が投与される。これらの成分は全血から遠心分離によって分離され、この方法は第3製品として血漿を提供し、これから他の各種の有用な成分が得られる。

上記3成分のほかに全血は種々の型の白血球（合わせて白血球として知られる）を含み、これらのうち最も重要なものは顆粒球およびリンパ球である。白血球は細菌およびウイルスの感染に対する保護を与える。

1970年代中期から後期にかけて多くの研究者が、供血から顆粒球を分離して、それらの欠如した患者、たとえば自身の血球

載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

79. 血液製剤を請求の範囲第47項ないし第61項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

80. 血液製剤を請求の範囲第62項に記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

81. 血液製剤を請求の範囲第63項ないし第70項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

82. 血液製剤を請求の範囲第71項ないし第74項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

83. 液体をニードル繊維ウェブに導通することよりなる、液体のゲル含量を低下させる方法。

84. 多孔質基材の湿潤性を測定する方法において、異なるがただし近接した表面張力を示す少なくとも2種の液体それぞれ少なくとも1滴または2滴以上を多孔質基材上の異なる位置に施し、そして隣接する表面張力を示す2種の液体のうち一方が基材に吸収され、他方が吸収されない状態となるまで必要に応じこの操作を反復することよりなる方法。

が感染によって増殖している患者に輸血すべきであると提唱した。その結果行われた研究において、この方法は一般に有害であることが明らかになった。この輸血を受けた患者は高熱その他の不都合な反応を呈し、輸血された血球を一般に拒絶したからである。さらに、供血者の白血球を含むバック状血球または全血の輸血は受血者に他の様式で有害となる可能性がある。輸血療法により誘発されるある種のウィルス性疾患、たとえば新生児および衰弱した成人にとって致命的感染症であるサイトメガロウィルス封入体病は同種白血球の輸血によって媒介される。免疫障害をもつ患者に対する他の致命的現象は移植片-宿主反応（GVH）であり；これは輸血された白血球が受血者の皮膚、胃腸管および神経系を含めた器官に実際に不可逆的損傷を起こす疾患である。通常の赤血球輸血も、大腸の悪性疾患の手術を受ける患者の生存に不利な影響を与えたとして非難された。この不利な影響は供血者の白血球を含めた、供血者の赤血球以外の物質の輸血によって媒介されると考えられる。

特に比較的長期間保存されたものを含めてバック状赤血球において望ましくない反応を防ぐのに十分な程度に低い水準にまで白血球を除去することが本発明の目的である。

血液を基本的な3画分（バック状赤血球、血小板濃縮物、および血漿）に分離するために現在用いられている遠心分離法の場合、バック状赤血球および血小板濃縮物の双方の画分に実質量の白血球が存在する。これらの血液成分は白血球濃度を可能な限り低下させるのがきわめて望ましいことは、現在では一般に認められている。明確な基準はないが、白血球含量を患者に

投与する前に約100のファクター低下させると輸血の望ましくない影響の多くは過度に減少することが一般に認められている。これは一単位のPRC（1回の供血により得られる量のPRC）における総白血球含量を $0.1 \times 10^6$ 以下に低下させるにほぼ匹敵する。

## 1単位の血液、および1単位のバック状赤血球の定義：

米国内の血液銀行は一般に約450ccの血液を供血者から採血し、血液凝固を防ぐために通常は抗凝結剤を入れたバッグに装入する。ここでこの供血に際して採血された量を1単位の全血と定義する。

全血がそのまま用いられることはまれであり；大部分の単位が別個に遠心分離または重力沈降法により処理されて、血漿中の赤血球濃縮物、ここではPRC（バック状赤血球）1単位を与える。1単位のPRCの容積は採血時血液のヘマトクリット（赤血球の容積%）-通常は37~54%-；およびPRCのヘマトクリット-通常は70~80%-にかなり依存する。大部分のPRC単位は250~300ccであるが、これらの数値の上下への変動がまれではない。

あるいは採血した全血を血漿からの赤血球の分離によって処理し、これらを生理的溶液に再懸濁することもできる。種々の生理的溶液が用いられる。このように処理された赤血球は使用前により長期間保存することができ、ある種の患者にとっては血漿を除去することに若干の利点があると思われる。"アドソル(Adsol)"はこのような系の一例の商品名である。ヨーロッパおよび他の国においてこれと同様な製剤が用いられている。

ここで用いる“血液製剤”という語は抗凝血処理全血、これから得たバック状赤血球、および血漿から分離して生理的液体に再懸濁された赤血球を含む。

米国以外の国では血液銀行および病院が約450歳以上または以下の血液を採血するかも知れないが、ここでは“1単位”は米国の慣例によって定められ、1単位のPRC、または生理的液体中の赤血球は1単位の全血に由来する量である。

ここで用いるPRCは前記の血液製剤、および他の手段により得られ、同様な特性を備えた同様な血液製剤を意味する。

#### PRCから白血球を除去するために 従来採用されている方法

白血球除去されたバック状赤血球を得るためのスピンフィルターシステムはパラビシニ、ルブラ、アプゾ、ウェンツおよびシルビア(Parravicini, Rebulli, Apuzzo, Wenz and Sirchia)、Transfusion 1984; 24:508-510に記載され、ウェンツによる他の方法CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 1986; 24:1-20 と対比される。この方法は簡便であり、実施するのに比較的費用を要しないので依然として広く用いられている。しかし白血球除去効率は一般に90%以上ではあるが、ある種の患者においては不都合な反応を防ぐのに十分なほど高くない。

赤血球中の白血球の水準をより低下させる遠心法があるが、これらは実験室的方法であり、操作するのに著しい費用を要し、製剤の無菌性は24時間以内に使用しなければならない程度のものである。

このような装置が本発明の目的である。

従来この目的を満たすために開発された装置は充填繊維の利用に基づくものであり、一般にフィルターと呼ばれる。しかし大きさによる分離に基づく選過を採用して方法が2つの理由から成功し得ないことが明らかであろう。第1に種々の型の白血球は15 $\mu$ m以上の顆粒球および大赤血球から5~7 $\mu$ mおよびそれ以上のリンパ球にまで及び、顆粒球およびリンパ球は合わせて正常血液中の白血球すべての主要割合を占めず、赤血球は直径約7 $\mu$ mであり、すなわち除去しなければならない主要2成分の間の大きさである。第2に、これらの血球はすべて、それらの正常な大きさよりはるかに小さな開口を通過するために変形するであろう。従って、また白血球が各種表面に吸着することは鏡検により観察しうるので、白血球の除去が選過よりむしろ吸着によって達成されることは広く認められている。

血液中の白血球濃度を各種表面で処理することにより低下させる試みがなされ、これにはポリアミド、ポリエステル、アクリル樹脂、セルロース系材料(たとえば木綿)、酢酸セルロースおよびシリコナイズドグラスウールが含まれる。今日得られる繊維系装置は下記の理由から、高々ごく部分的に成功しているにすぎない。従来の装置に付随する問題を解説するのに伴って、本発明の装置および方法が優れている様子が明らかになるであろう。

#### 血球成分の回収率

上記の章で、分離装置に供給されるバック状赤血球を高い割合で回収するのが望ましいことにつき述べた。赤血球の回収率

他の白血球除去法、たとえば凍結赤血球の食塩水洗浄または脱グリセリン法が過去または現在用いられているが、これらは経済性、信頼性の高いサービスに関して不利であり、ベッドサイドで採用できない。

微小凝集体および含有白血球の一部を除去するために、繊維を容器に充填し、これに全血を導通する装置が多数提案された。これらの装置はすべて使用前もしくは使用後のいずれか、または使用前と使用後の双方において食塩液を施す必要がある。さらにこれらの装置はPRCに用いるのにさほど適切でなく、早期目詰まりを示し、しばしばまたは常にPRCまたは全血の1単位当たり $0.1 \times 10^6$ 個以下にまで白血球を除去することができない。いずれもベッドサイドでの使用に理想的でない。

#### 白血球除去装置に望ましい特性

白血球除去用として理想的な装置は安価であり、比較的小型であって、赤血球バッグおよび患者の静脈へ接続したのち約30秒以内に血液を供給しうるものである。その際装置は白血球含量が全体として $1 \times 10^6$ 個を越えない程度にまで、好ましくは $0.1 \times 10^6$ 個の水準にまで低下した少なくとも1単位(1回の供血の製剤)の赤血球を患者に供給ししなければならない。白血球の除去に関して高い効率を維持した状態で完全な2単位目のバック状赤血球を供給しうることも望ましい。さらに、赤血球は高価であり、入手性が限られているので、この理想的な装置はバッグ内に当初存在していた赤血球を可能な限り最大限に供給するものであろう。この装置は、有効寿命が尽きるまでの日付を含めたかなり長期間保存された血液製剤にも有効であろう。

の低下には幾つかの原因がある：

- (a) 接続チューブおよび点滴チャンバー内における保留による損失；
- (b) 輸血終了時に装置自体の内部に残留する液体による損失；および
- (c) 装置表面への吸着または装置内への機械的閉じ込めによる損失。
- (d) 1または2単位の血液の導通が完了する前にフィルターが目詰まりすることによる損失。
- (a) による損失は、ベッドサイドでの使用に際し、血液バッグへ接続する入口および患者の静脈に接続する点滴チャンバーへの出口のみを備えた装置を使用し、これによりたとえば始動のために食塩液を用いる場合に必要ない側部接続の使用を避けることによって最小限に抑えることができる。装置のデザインが比較的小型の点滴チャンバーを使用しをるものであれば、損失をさらに減少させることができる。原因(b)による損失は一般に“保留容積(hold-up volume)”と呼ばれ(ミリリットルで表わされる)ここでもそのように呼ぶ。原因(c)による損失があるとすれば、これは吸着によるものとして報告されるであろう。原因(d)による損失に関しては、本発明の目的の1つはPRCがその許容保存寿命またはその付近にあったとしても、2単位のPRCの投与中に目詰まりしないか、またはごくまれにしか目詰まりしない装置である。より一般的には、本発明の目的は可能な最高限度の赤血球回収率を備えた白血球除去装置である。

## 容量

現在の血球濾行の方法で全血から分離された場合、バック状赤血球は供血者から採血されたままの血液中に存在する割合の白血球のみでなく、若干の血小板（きわめて粘着性の傾向をもつ）、フィブリノゲン、フィブリンストランド、微小な脂肪球、および微量少量存在する他の多数の成分をも含有する。また、採血時に凝結を防ぐために添加された因子、および保存中に赤血球の保存を助成する栄養素も含有される。

赤血球を濃縮し、それらを残りの成分から部分的に分離する遠心分離操作に際して、PRC中に微小凝集体が生成する傾向がある。これらは若干の赤血球、と共に白血球、血小板、フィブリノゲン、フィブリンおよび他の成分からなると思われる。フィブリノゲンおよび／又はフィブリンにより形成されるゲルは血液濾行により調製されるPRC中にしばしば存在する。

ゲルは若干粘稠であり、液状ではあるが血漿中で別個のゲル相を形成する。ゲルは経過によって分離されると、30~50倍の倍率の顕微鏡下に操作した際にそれらがひも状に凝集する傾向を示すことによって使用済みフィルター中に識別される。

バック状赤血球は用いる添加剤系に応じて21~42日間またはそれ以上の期間内使用するために冷蔵保存することができる。CPDA-1抗凝血剤処理PRCについては、米国における許容保存期間は35日間である。保存中に微小凝集体の数および大きさは経時的に増大する。さらにゲル状体が一般に生成し、これはフィブリノゲン、変性した蛋白質および変性した核酸からなると思われ、かつしばしば鏡検に際して白血球の凝集体と思

約99.9%以上を維持した状態で任意単位数のPRCを供給すべく設計することができる。しかしこのようなユニット、たとえば4単位のPRCを処理すべく評価されたものは、1単位のPRCを処理するために用いられた場合、30~50%に及ぶ赤血球が装置内での保留によって失われる内容積をもつであろう。1または2単位のPRCが患者に必要なとされる場合が最も一般的である。従って1単位のPRCを99.9%以上の効率で処理し、ただし2単位目を高い効率を維持した状態で導通しうる大きさの装置が極めて有用でかつ経済的な大きさであると思われ、本発明の主目的として運ばれた。以下に論じるように、特に指示しない限り述べるものはこの大きさの装置である（これを“成人”サイズと呼ぶ）。

ここに述べる装置は原則として上記の主目的に向けられたものであるが、寸法を比例して変更することにより、これより大量または少量のPRC用として適した装置を製造することができる。“小児”サイズと表示され、約1/2の面積をもち、従って成人用装置の1/2の容量を備えた本発明装置の一形態が、本発明の開発中は試験に用いる全血およびPRCの経済性の理由から、また病院での業務にこのような単位が求められているので、広く用いられた。

目詰まりを生じる微小凝集体は大きさが約200 $\mu$ m以下で変動し、量および大きさの分布が年令と共に、またバック状赤血球の単位毎にランダムに変動する。ゲルは固さおよび量の双方に関して変動する。大型の脂肪球は少量ではあるが、バック状赤血球検体の有意割合で見られる。ヘマトクリット（赤血球の容

われるものを含む。場合により、採血時に血液中に存在した脂肪球が融合して、より大きな球体を形成する。

白血球除去装置が多孔質構造体からなる場合、微小凝集体、ゲルおよび場合により脂肪球が細孔上または細孔内に集まって閉塞を生じ、これが流れを妨げる傾向を示す。

病院での業務に際して、ベッドサイドでの輸血には保存バッグから白血球除去装置を経て患者に達する流れを誘導するために、通常は0.1~0.14kg/cm<sup>2</sup>を越えない重力を利用する。このため、分離装置の特に重要な特性は目詰まりに対する抵抗性である。

目詰まり因子の組合わせが異例であり、かつきわめて多様であるため、フィルター設計の技術分野の専門家の経験は、PRCから上記の望ましくない成分を除去するために応用した場合不適当であり、特にPRCが比較的長期間保存された場合には効果的なプレフィルターを設計するために新規な発明性のある方法が必要であった。

本発明の開発期間中に市販されていた最良の装置は、製造業者によってCPR-1抗凝血剤処理PRC 1単位に対する容量を備え、血液保留容積は約64ccであると評価されていた。同じ装置が遠心分離したのち生理的溶液に再懸濁することにより血漿を除去した血液製剤2単位用として評価されていた。同一業者によるそれ以前の装置は約52ccの血液保留容積を備えていたが、この装置は目詰まりの頻度が著しいためはや市販されておらず、より大型の上記装置が交代していた。

本発明による装置は平均除去効率約99.5%以上、好ましくは

量%)および粘度はそれぞれ大幅に変動する。この特性の変動性が目詰まりの原因および開始を血液単位毎に著しく変動させる。このような状況で、プレフィルターの開発は一部は経過の分野における専門家に一般的な科学および経験に近づくが、有効なプレフィルターを達成するためには運命および直感が大きな要素となる。

新たに採血された血液または古い血液のいずれについても、1単位のバック状赤血球においてはほとんど、または全く目詰まりせず、かつ大部分の場合は2単位すべてを導通する、高い白血球除去効率の達成という目的に寄与する有効な小容量ゲル用プレフィルターシステムの設計が本発明の目的である。

重要な一群の患者、すなわち生命を維持するために定期的な反復輸血に依存するサラセミア患者などについては、医師は高い効率の白血球除去および比較的新鮮なPRC使用が特に必要であることを認識している。5日以下の古さのPRCを輸血する場合、サラセミア患者は3週間毎に2または3単位のPRCを必要とするが、古いPRCを用いるほどより頻繁な間隔での輸血が必要である。自分の担当患者にサラセミア患者が含まれる若干の医師は5日より古い血液を使用しないであろう。このような用途にはフィルターのゲルおよび微小凝集体の除去性は重要性が低く、フィルターはPRCの保留性がより小さく、より低価格で製造されるように設計することができる。

きわめて高い割合のPRCが使用前に15~35日以上保存されたものである、より一般的な用途には、フィルターはその定められた容量をほぼ100%の頻度で、高い効率および低い保留容



## 特表平3-502094 (7)

積を維持しながら信頼性をもって供給することが重要である。2単位目を完全に導通することができないのはPRC損失という点で、また看護人・技術者および医師の時間という点で経費がかかり、かつ患者にとって有害となる可能性がある。

従って本発明方法は新鮮なPRCおよび古いPRC双方の使用を目的とする。

### 始動の容易さおよび迅速性

使い易さはいかなる白血球除去システムにとっても重要な特性である。前記のように白血球除去装置には始動し易さが特に重要な要素である。“始動(priming)”という語はPRCがバッグからフィルターを運って点滴チャンバーへの流入が開始することを意味する。本発明の目的はこの時間を約30秒以下に保つことである。始動期間が短いことは看護人/技術者の時間を保護するために常に望ましいが、迅速な投与が要求される場合、たとえば手術中に予想外に著しい出血が生じた場合には生命を救う可能性がある。

### 始動前の白血球除去装置の予備調整

現在用いられている多数の装置が血液を導通する前に、通常は生理的食塩水の導通一患者の静脈に供給されてもよく、供給されなくてもよい一からなる予備処理を必要とする。

このような操作が必要であることは、上記の章に述べた理由から明らかにきわめて望ましくない。

このような予備処理を採用する理由は多様である。これらは酢酸セルロース繊維を含む装置の水蒸気殺菌中に生じた酸加水分解物の除去、天然繊維中に存在する可能性のある異物の確実

な除去、および繊維が吸湿性である場合には溶血の防止(赤血球の一体性の喪失、およびこれに付随してその内容物が外部環境へ失われること)が含まれる。

本発明の目的は、ベッドサイドでの使用前に予備調整を必要としない白血球除去装置である。

### ポアー直径の定義

25 $\mu$ m以下の場合、“ポアー直径(pore diameter)”は実施例と題する章に記載した改良OSU F2試験法によって測定される。25 $\mu$ mを超える場合、多孔質媒体中に保持される球状粒子のおおよその直径を推定するために鏡検が採用された。

### 素子および一体素子の定義

上記において、および一般にここで用いる“素子(element)”という語は、アセンブリー全体の一部であって、1または2以上の層(互いに接着されている、いなくてもよい)の形の多孔質ウェブからなり、ただしフィルターアセンブリー内で定められた機能を果たすものを表わす。各層は通常は制御された密度およびポアーサイズに熱間圧縮することにより、単一層として、または他の1または2以上の層と組合わせて予備成形される。

“一体素子(integral element)”という表現は、アセンブリー全体の一部であって、多孔質ウェブ1層または2層以上を含み、(2層以上を含む場合は)各層が互いに接着されているものを表わす。一体素子はそれ自体一体性をもち、自蔵されており、組立てられるまでは他の素子から独立した単一の完全な構造体である。

### 繊維性基材のぬれ

液体を多孔質基材の上流表面と接触させ、わずかな圧力差を与えた場合、多孔質基材への流入が起こるか、または起こらない。流入が起こらない条件は、多孔質構造体を形成している材料をその液体がぬらさない状態である。

それぞれ先のものと比較して約3ダイン/cm高い表面張力を示す一連の液体を調製する。次いで各1滴を多孔質表面に乗せ、それが速やかに吸収されるか、または表面に残留するかを観察判定する。たとえばこの方法を0.2 $\mu$ mの多孔性ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)フィルターシートに施した場合、表面張力26ダイン/cmの液体について速やかなぬれが観察された。しかし表面張力29ダイン/cmの液体を施した場合、この構造体はぬれない状態を保った。

他の合成樹脂製の多孔質基材についても同様な挙動が観察され、その際ぬれ一非ぬれの数値は第1に多孔質基材を形成する材料の表面特性、第2に多孔質基材のポアーサイズ特性に依存する。たとえば約20 $\mu$ m以下のポアー直径をもつ繊維性ポリエステル(詳細にはポリブチレンテレフタレート(以下“PBT”)シート)は表面張力50ダイン/cmの液体によってぬれたが、表面張力54ダイン/cmの液体によってぬれなかった。

多孔質基材のこの挙動を説明するために、“臨界濡潤表面張力(critical wetting surface tension)” (CWST) を下記のとおり定義する。多孔質基材のCWSTは、2~4ダイン/cmずつ異なる表面張力をもつ一連の液体をその表面に別個に、好ましくは液滴状に施し、各液体の吸収または非吸収を観察す

ることによって判定される。多孔質基材のCWST(単位ダイン/cm)は吸収される液体の表面張力と隣接する吸収されない液体の表面張力の平均値と定義される。従って上記の2節において、CWSTはそれぞれ27.5および52ダイン/cmであった。

CWSTを測定する際には、表面張力が順次2~4ダイン/cmずつ異なる一連の試験用標準液を調製する。少なくとも2種の連続した表面張力をもつ標準液少なくとも10滴を別個に、多孔質基材の典型的部分に乗せ、10分間放置する。10分後に観察する。ぬれは10分以内に10滴のうち少なくとも9滴が多孔質基材に吸収されるか、またはそれを明らかにぬらすものと定義される。非ぬれは10分以内に10滴のうち少なくとも9滴が吸収されないか、またはぬらされないと定義される。一方がぬれであり、他方が非ぬれである、最も近接した表面張力をもつ1対が同定されるまで順次、より高いかまたは低い表面張力をもつ液体を用いて試験を続ける。CWSTはこの範囲内にあり、便宜上これら2表面張力の平均がCWSTを表わす単一の数値として用いられる。

異なる表面張力をもつ適宜な溶液は種々の方法で調製することができるが、ここに記載する製品の開発に際して用いた方法は下記のものであった：



溶液または液体	表面張力 ダイン/cm
水中の水酸化ナトリウム	94-110
水中の塩化カルシウム	90-94
水中の硝酸ナトリウム	75-87
純水	72.4
水中の酢酸	38-69
水中のエタノール	22-35
n-ヘキサン	18.4
FC77 (スリーエム社)	15
FC84 (スリーエム社)	13

#### 血液による繊維性基材のぬれ

バック状赤血球においても全血においても赤血球は血漿に懸濁しており、血漿は73ダイン/cmの表面張力をもつ。従ってバック状赤血球または全血が多孔質基材と接触した際に、多孔質基材が73ダイン/cm以上のCWSTをもつ場合は自然のぬれが起こるのである。

ヘマトクリットは赤血球が占める容量%である。バック状赤血球のヘマトクリットは通常は70~80%である。従ってバック状赤血球の容積の70~80%は赤血球自体からなり、このため赤血球の表面特性がPRCの凝集挙動に影響を与える。これは標準ヘマトクリットが37~54%である全血についても言える。赤血球表面の表面張力は文献中に64.5ダイン/cmと示される。

(“血球および蛋白質の表面張力の測定”、ノイマン(A. W. Neumann) Annals N. Y. A. S., 1983, pp. 276-297.)

本発明は、血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、少なくとも第1、第2および第3の予備成形された多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第2素子の間に挿入され、逐次素子それぞれはそれに先行するものより小さなボア直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含む装置を提供する。

この第1装置はボア直径約4~約8μmの第3素子を含むことができる。たとえば第3素子は約4~約5.5μmのボア直径をもち、この場合第1装置は約2日から約5~10日経過した血液製剤を処理するのに好適であり、または第3素子は約6~約8μmのボア直径をもち、この場合第1装置は約10日または15日以上経過した血液製剤を処理するのに好適である。

第1装置はニードル繊維構造体からなる第1素子を含む。この第1素子は制御された厚さに熱間圧縮することができる。第1素子の平均ボア直径は、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.50cm/秒の速度の空気流を誘導するために4~7cm水柱の差圧を必要とするものであってよい。

第1装置は、ボア直径がほぼ幾何学的に漸進する少なくとも3段階のスパンで約25μmから約10μmにまで及ぶ多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子を含むことができる。

第1装置は、約25μmから約10μmまでの範囲に及ぶ段階的に漸減するボア直径を示す多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子を含むことができる。

繊維を合成繊維の自然のCWSTより高いCWST値に予備調整することにより得られる利点には以下のものが含まれる：

(a) 始動が何らかの理由でこの研究に用いた0.2kg/cm<sup>2</sup>より低い圧力、たとえば重力によって行われる場合、始動させるための時間が有意に短縮される。ただし0.2kg/cm<sup>2</sup>においてはこの短縮は測定するのが困難なほど小さい。

(b) 本発明の重要な観点は、繊維表面を特定の範囲CWSTに変換すべく処理された繊維性基材は始動に要する時間、効率、および目詰まりに対する抵抗性に関して、この範囲外のCWST値をもつ繊維の場合より良好に作用するという知見である。

(c) CWST値がグラフトによって高められた合成繊維系基材は優れた繊維-対-繊維接着性を備え、このため本発明に用いられる予備成形素子の製造用として好ましい。

(d) 未改質フィルターの一部はぬれない状態を保ち、このためこれらの領域を通る流れが妨害される。

(e) 未改質合成繊維を用いて作成した装置は使用前に食塩液でフラッシュすることが製造業者によって推奨されている。この操作は、必要とされる複雑を配線内における保留のため血液損失を生じ、経費、操作時間、および操作の複雑さを増し、細菌性が失われる確立を高める。

(f) 未改質合成繊維に暴露された場合、血液が凝固するのが観察される。

#### 発明の開示

本発明によれば、血液製剤の白血球含量を低下させるための装置および方法が提供される。

第1装置は単一の挿入素子を含むことができ、これはボア直径が段階的に約25μmからボア直径約10~約15μmにまで変化する。

第1装置は1個または2個以上の素子に添加された界面活性剤を含有する。界面活性剤はそれに導通処理される血液製剤中で約55~45ダイン/cmの表面張力を誘導する特性をもつものであってよい。

第1装置は53ダイン/cm以上のCWSTに改質された少なくとも1個の素子を含むことができる。たとえば素子のうち少なくとも1個は約59ダイン/cm以上のCWSTに改質され、または素子のうち少なくとも1個は63ダイン/cm以上のCWSTに改質されていてもよい。あるいは素子のうち少なくとも1個は約55~約75ダイン/cmのCWSTに改質されていてもよい。あるいはさらに素子のうち少なくとも1個は、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって変化する部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態で、エネルギー源に暴露することにより表面改質することができる。

第1装置は、それぞれ54cm<sup>2</sup>以上の有効断面をもつ第1、第2および第3素子を含む。さらにすべての素子の全気孔容積は28μ以下であってよい。第1装置の全内部気孔容積は37μ以下であってよい。

第1装置は白血球を除去する手段が逆通手段を含む第3素子を含む。

本発明は、血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、第1、第2および第3の多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第2素子の間に挿入され、逐次素子それぞれはそれに先行するものより小さなボア直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含み、かつこれらの素子のうち少なくとも1個は53ダイン/cm以上のCWSTに改質されている装置を提供する。

この第2装置はすべての素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されているもよい。

第2装置は目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫して供給することができる。少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されているもよい。すべての素子の全気孔容積が28ml以下であってもよく、第2装置の全内部気孔容積が37ml以下であってもよい。多孔質素子が繊維性であり、すべての繊維の全表面積が4m<sup>2</sup>以下であってもよい。すべての繊維の全表面積が4m<sup>2</sup>以下であって、第3素子のボア直径が4~8μmであってもよい。あるいはすべての繊維の全表面積が3.5m<sup>2</sup>以下であって、第3素子のボア直径が約4~約8μmであってもよい。

第2装置は少なくとも1個の素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されているもよい。

本発明による装置は、上記第1および第2装置を含めて、ゲ

ルを除去するための2以上の手段を備えた第1素子を含んでもよい。

本発明はさらに、血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、合成繊維から予備成形された一体素子少なくとも1個からなり、それらの繊維の表面が53ダイン/cm以上の改質されたCWSTを有する装置を提供する。

この第3装置は、合成繊維がそれらのCWSTを2ダイン/cm以上高めるべく表面改質されているもよい。

第3装置は59ダイン/cm以上のCWSTであってもよい。たとえばCWSTが63ダイン/cm以上であってもよい。

第3装置は、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質された繊維を含んでもよい。

本発明はさらに、血液製剤から白血球を除去する装置において、繊維基材が53ダイン/cm以上の臨界湿潤表面張力を得るべく放射線グラフトされ、次いで非脆破性の凝結体を形成すべく熱間圧縮された素子少なくとも1個からなる装置を提供する。

この第4装置は約55~75ダイン/cmのCWSTに改質された素子を含んでもよい。

第4装置は、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性

化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質された繊維を含むもの。

本発明はさらに、血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、白血球を除去する手段を含む、合成繊維の一体予備成形素子少なくとも1個からなる装置を提供する。

この第5装置は約55~75ダイン/cmのCWSTに改善された合成繊維を含むもの。

この第5装置は、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質された繊維を含むもの。

本発明は伊通前に液相のゲル含量を低下させ、これによりフィルターアセンブリーの容量を増大させる装置において、少なくとも第1および第2の多孔質素子からなり、第1素子が少なくとも一部はニードル繊維ウェブから構成され、第2素子が第1素子より小さなボアサイズを示す装置を提供する。

この第6装置は血液製剤である液相のゲル含量を低下させることができる。第1素子の平均ボア直径は、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4~7cm水柱の差圧を必要とするものであってよい。有効流路の一部は、組立て前に予備成形された、それぞれ54cm<sup>2</sup>以上の流路断面積を備えた素子3個以上からなっているもよい。すべての素子の全気孔容積は28ml以下であり、全内部気孔容積は37ml以下であってもよい。

第6装置は平面平行不織部品少なくとも1個からなる第2素子を含んでもよい。第3素子は第2素子が第1素子と第3素子の間に配置された状態で含まれ、第2および第3素子のうち少なくとも一方が液相の表面張力の約2~20ダイン/cm以内のCWSTに改質されているもよい。これによって、目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量が一貫して供給される。すべての素子の全気孔容積が28ml以下であり、装置の全気孔容積が37ml以下であってもよい。第2および第3素子のうち少なくとも一方は約55~約75ダイン/cmのCWSTに改質されているもよい。

第6装置は、少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されているもよい。たとえばすべての構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されているもよい。

第6装置は、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面改質された第2素子を含むもの。

本発明は血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、上流、多孔質素子、少なくとも1個の中間多孔質素子、ならびに下流多孔質素子からなり、上流素子はゲルを除去する手段を含み、中間素子は微小凝集体を除去する手段を含み、下流素子は白血球を除去する手段を含み、上流、

中間および下流素子はハウジング内に締りはめによって固定されている装置を提供する。

本発明はさらに、患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、ならびにハウジング内に流体流路を横切って配置されかつ下流表面を含む分離用素子からなり、入口はハウジング底部付近および分離手段から上流においてハウジングと連絡し、ハウジングはさらに流体から流体内空気を分離する通路手段を含み、この通路手段は分離用素子から下流に配置されかつハウジング頂部付近で出口と連絡している装置を提供する。

この第8装置は、分離用素子の下流面に面しかつプレナムを定める壁面を含むハウジングを含むことができ、またこの壁面に配置されかつプレナムと出口を連絡するスロットを含む通路手段を含むことができ、このスロットはプレナムより深い。上記壁面はスロットと連絡する複数の同心円状溝を含むことができる。このスロットはハウジングの底部から頂部まで伸びていてもよく、スロットの深さはハウジングの底部から頂部へ増大していてもよい。スロットの長さがハウジング内径の50~80%であって、スロットがハウジングの頂部にまで伸びていてもよい。スロットの深さがハウジングの頂部へ向かって増大していてもよい。ハウジングは一般に円形の形状を備え、スロットがハウジングの頂部からハウジングの垂直内径の少なくとも一部に沿って伸びていてもよい。

本発明は患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物

の周りに配置された円筒形カラーを備えていてもよく、ディスク状分離用素子は円筒形カラーにそれらの間の締りはめによってシールされている。

本発明はさらに、血液製剤の白血球含量を低下させるための、液相のゲル含量を低下させるための、または患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離するための方法において、血液製剤、液相または流体を上記の適宜な装置に導通することよりなる方法を提供する。

本発明は液体のゲル含量を低下させる方法において、液体をニードル繊維ウェブに導通することよりなる方法をも提供する。この方法に好ましい液体は血液製剤、特にPRCである。

本発明はさらに、多孔質基材の湿潤性を測定する方法において、異なるがただし近接した表面張力を示す少なくとも2種の液体それぞれ少なくとも1滴または2滴以上を多孔質基材上の異なる位置に施し、そして隣接する表面張力を示す2種の液体のうち一方が基材に吸収され、他方が吸収されない状態となるまで必要に応じこの操作を反復することよりなる方法を提供する。

白血球除去に関して高い効率および容量を達成し、かつ装置内での血液損失を最小限に抑えるのに寄与する本発明の新しい新規な特色は下記のとおりである：

(a) 従来示されている装置は流路に対し垂直に比較的小さな断面積を用い、従ってフィルター基材中の液体流路は比較的小さい。本発明による好ましい装置は流路に対し垂直な断面積がより大きく、従ってフィルター基材中の流路がより短い。こうし

質を分離する装置において、装置が一般に、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、ならびにハウジング内に配置されかつ上流表面および下流表面を備えたディスク状分離用素子からなり、ハウジングがさらに下記のものを含む：分離用素子の上流表面に面し、入口プレナムを定める入口セクション（入口は入口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの入口リッジの頂部に開口し、入口リッジを通過して伸び、そしてハウジングの底部で入口プレナムと連絡する通路を含む）ならびに分離用素子の下流表面に面し、出口プレナムを定め、かつスロット（出口プレナムより深く、出口プレナムと出口の間を連絡する）を含む出口セクション（出口は出口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの出口リッジの底部に開口し、出口リッジを通過して伸び、そしてハウジングの頂部付近でスロットと連絡する通路を含む）装置を提供する。

この第9装置は複数の同心円状溝、および入口通路と各円形溝との間に伸びるアクセス(access)を備えた入口セクションを含むことができ、これらの同心円状溝およびアクセスは集合的に入口プレナムを定め、入口プレナムはハウジング底部の入口通路付近で最大の深さをもつ。

第9装置はスロットと連絡する複数の同心円状溝を備えた出口セクションを含むことができ、このスロットはハウジング底部付近からハウジング頂部まで伸び、ハウジング頂部において底部より深さが大きい。

第9装置はハウジングがさらにディスク状分離用素子の周囲

で得られる上流表面におけるフィルター面積がより大きいことにより、比較的大量のゲルおよび微小凝集体を含有するPRCまたは血液による目詰まりの防止が助成される。

(b) このより大きな断面積を経済的かつ実用的に作成し、要求される程度の予備通過を行うために、本発明による好ましい装置の多孔質部品は組立て前に厳密に制御された寸法および密度に予備成形されて、全体的または部分的に一体素子を形成し、自蔵式であり、かつ本発明による装置内へ組込まれるまでは他の素子から独立している。

従来用いられていた装置は充填繊維を用いた装置中に充填することにより生じた圧力のため、本発明の製品より小さな断面およびより大きな深さを備えていた。予備成形によって充填繊維システムに固有の、ハウジングの入口面および出口面における圧力が除かれ、予備成形によってある素子、たとえば組立てられた装置の第1段階プレフィルターを多少とも圧縮性となし、なおかつその後続のものより低いか、または高い密度をもたせることもできる。この様式は有効寿命の延長に寄与する。

組立て時にハウジングに充填された繊維ウェブを用いる装置と比較して、より薄肉の射出成形ハウジングを用いることによって、より長い有効寿命をもち、同時に同等か、通常はより良好な白血球除去効率、同等か、またはより良好な赤血球回収率、およびより低い保留率を示す、より大きな断面積の白血球除去装置を採用することが予備成形によって実用化された。予備成形は、フィルターアセンブリーの内容積を縮小してフィルターアセンブリー内での保留による血液損失を減少させること、除

# 特表平3-502094 (11)

去効率の向上、および目詰まり以前により大量のPRCを処理する能力にも大幅に寄与した。

プレフィルターとしての各種市販織布および不織布を縫縫マットからなるより微細な細孔の最終段階と共に含む装置が報告され、作成されているが、すべてプラスチック製ハウジング内に充填されたものである。これらの装置は予備成形によって可能となる効果的な予備通過および通過を行わない。これらはいずれも予備成形素子を用いず、また結果的に熱間予備成形と同等の手段を用いてもいない。予備成形によってより高い密度において効果的なポア直径が達成され、従って同等の結果につきより小さな容積を占め、かつ保留される血液はより少ない。これは本発明の製品と最も近接した現在市販されている装置の比較性能に反映される。その装置はその機械からはずれる形のものであり、従っていかなる方法によっても予備成形されていないことが容易に確認される溶融ブロー繊維ウェブを用いたものである。その製品は、本発明の製品と比較して約2倍の保留容積を示し、著しく低い効率を備え、米国では本発明の2単位に対しわずか1単位のPRCを導通すると評価されている。

(c) 予備成形された繊維素子のアセンブリーの上流位に位置する予備成形素子（以下“ゲル用プレフィルター”と呼ぶ）はその主要機能として、血液銀行により供給されるPRC単位に実質割合で存在するゲルの除去である。この著しく有効なゲル用プレフィルターによって、より小さな容積をもち、内部保留による血液損失がより少ない装置の採用が可能となる。

特定のPRC単位のゲル含量を定量することは困難であるが、

(e) 予想外の知見は、下流（吸着、または簡略化のため“最終”）素子は、双方が同時に作動する2種の機構によって白血球を懸濁液から除去することであった。第1の機構は繊維表面への白血球の吸着であり、第2は通過によるものである。この第1機構は繊維表面の量によって有効となる。第2機構は主として、フィルター基材のポア直径を特定の範囲内またはそれ以下に維持することに依存する。

(f) PRCによるぬれやすさを促進するための繊維表面の改質。フィルターの始動、すなわちそれを通るPRCの流れを誘導することは一見したものより複雑かつ困難である。

繊維表面のCWSTが低すぎる場合（たとえば未改質合成繊維の場合）、PRCを貫流させるのに比較的高い圧力を必要とする。より著しい場合、フィルター基材の面がぬれない傾向を示し、これによりPRCの流れが妨げられる。さらに、比較的粗い、高表面積の繊維および比較的古い血液については特に、目詰まりが起こる可能性がある。

理由は必ずしも十分に理解されていないが、約90ダイン/cm以上のCWSTをもつある種のフィルターは比較的長い始動期間を示すことが認められている。フィルター基材のCWSTが水の表面張力73ダイン/cm)を大幅に上回ることに對する理論的理由はないと思われるので、CWSTを未処理ポリエステル繊維のCWST (52ダイン/cm) より若干高く、約75ダイン/cm以下の範囲内に保持することが望ましいように見える。それにもかかわらず、90ダイン/cmに達し、これを上回るCWSTを示すフィルターが良好に機能した。

それにもかかわらず10〜15日以上保存されたPRCが5日以内保存されたPRCの場合より実質的に多量のゲルを含量することは当業者には自明である。ゲル含量が高いほど、ゲルを除去および内包するために備えられたゲル用プレフィルターの容積も大きくなければならない。本発明においては2種のゲル用プレフィルターを備えつけた。第1は比較的新鮮なPRCにつき用いるための単一層からなるものであり、第2は比較的古いPRCにつき用いるための2層以上からなるものである。単一層を設置したフィルターアセンブリーを新鮮なPRCにつき用いる場合、常に1単位とPRCを供給し、目詰まり前に第2単位を供給し得ないことはごくまれである。多層ゲル用フィルタープレフィルターは期限切れ間近またはその当日の比較的古い血液についても同様な性能を示す。これらのゲル用プレフィルターは本発明の重要な観点をなす。

(d) ゲル用プレフィルターはごくわずかな圧力低下の増大においてゲルの除去にきわめて有効であり、ゲル中にしばしば懸濁状態で存在する微小凝集体も同様に除去するが、ゲル内に包合されない微小凝集体については高々ごくわずかな部分を除去するにすぎない。

これらの自由懸濁微小凝集体の除去は順次小さなポア直径のフィルター基材を用いた1、2または3層の通過によって達成され、これに続いてその主目的が白血球除去である層（ここでは場合により“吸着素子”と記載する）がある。この下流素子に供給された生成流体は実質的にゲルおよび微小凝集体が除去され、白血球の一部が除去されている。

(g) 素子アセンブリーを封入するハウジングは使い易さ、迅速な始動、および効果的な空気排除を達成すべく特異に設計され、これが最終的に効率の改良、有効寿命の延長、およびPRC保留のいっそうの減少をもたらす。

(h) 各素子の横方向寸法はそれらが組込まれるハウジングの対応する内径より大きい。たとえばこれらの素子がディスク状である場合、ディスクの外径はハウジング内径より0.1〜1%大きく作られる。これは、素子の有効面積の損失がない結りはじめの形成によってきわめて効果的なシールを生じ、さらに圧縮領域において流れを妨げるフィルター素子アセンブリー周囲の周りの圧縮シールと比較して本発明アセンブリーと比較して本発明アセンブリーの血液保留容積の低下に寄与する。

## 図面の簡単な説明

第1図は本発明を表わす除去装置の一例の断面図である。

第2図は第1図に示す除去装置の入口セクションの内表の立面図である。

第3図は第1図に示す除去装置の出口セクションの内表の立面図である。

第4図は第3図に示す出口セクションの断面図である。

## 発明を実施するための最良の形態： 白血球除去装置の構成に用いる材料

繊維以外の各種原料も考慮され、たとえば多孔質基材は樹脂溶液から多孔膜状に注型することができ、または焼結粉末基材を用いることができる。しかし価格、簡便さ、柔軟性、ならびに加工および制御の容易さを考慮すると、繊維が好ましい原料

であることが指摘される。

血液製剤の表面張力を低下させるために故意に添加される界面活性剤の不存在下で、十分にぬれる繊維基材による良好な始動を達成するためには、関連の物理化学による基礎的考慮から一見すると血液成分用装置は水の表面張力にほぼ等しい、たとえば70~75ダイン/cm以上の範囲の表面張力をもつ材料で作成すべきであると思われる。実際的な考察から市販繊維の使用が指示される。繊維が製造される合成樹脂には、市販のものとしてはポリフッ化ビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸セルロース、ナイロン6および66、ポリエステル、ポリアクリロニトリルならびにポリアラミドが含まれる。樹脂の重要な特性はそれらの臨界面張力である(ジスマン(Zisman)、“接触角、潤湿性および付着性”、*Adv. Chem. Ser.* 43, 1-51, 1964)。これらの樹脂は25ダイン/cm以下から45ダイン/cmに及び範囲の臨界面張力( $\gamma_c$ )をもつ。経験的に、本発明の製品に必要とされるポアサイズ範囲のフィルター基材のCWS Tは、固体プラスチックの $\gamma_c$ 値より約10ダイン/cm以下高いことが予想される。たとえばポリテトラフルオロエチレンについては、 $\gamma_c$ は18であり、CWS Tは27.5である。一方ポリエステルPBT繊維マットについては $\gamma_c$ は45であり、CWS Tは52である。約52ダイン/cm以上のCWS Tをもつ適切な市販合成繊維は見当たらない。

米国での実際のベッドサイド輸血に際しては、PRCは2単位を1.5~4時間にわたって輸血する速度で投与される。本発明者らは、未改質の溶解ブローポリエステルをフィルターとし

て用いる場合、2~3時間以内にPRCの凝固が起こり、フィルターを完全に閉塞させることを認めた。

若干の天然繊維は52以上のCWS Tをもつが、直径約15 $\mu$ m以下の天然繊維は一般に市販されていない。直径約5 $\mu$ m以下の合成繊維は溶解ブロー法により製造することができ、天然繊維と比べてこの種の繊維は白血球吸着のための等しい繊維表面積を得るのに必要な質量が3分の1以下であり、従って一定のポア直径のフィルターに加工した場合、より小さな容積を占める。この理由から天然繊維は適切な低い保留容積の白血球除去装置を製造するために好適ではない。たとえば白血球除去に現在用いられている市販の充填木綿繊維装置は75 $\mu$ m以上の始動容積を示し、これは本発明に述べる好ましい成人用装置の同容積の2倍以上である。さらにこの装置の製造業者はPRC導通の前および後に食塩液を導通することを要望し、この装置はベッドサイド用として不適当である。さらにこうして処理された血液は24時間以内に使用されなければならない。

表面グラフト技術は25年以上にも及ぶ広範な研究の対象であった。科学文献中の多数の報文および多数の特許明細書にこの手段で表面改質を行うための多様な方法および操作が記載されている。この種の一方はアクリル部分と共に、親水性基(たとえば-COOHまたは-OH)から疎水性基(たとえば飽和鎖、たとえば-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)に及びものから選ばれる第2の基を含む各種モノマーを用いており、これらが本発明方法に用いられる。反応を開始および完結させるために熱、紫外線その他の反応開始法を採用しう。しかしコバルト源照射グラフト法が最も簡便

なものとして選ばれ、本発明において繊維マットのCWS Tを改質するために用いられる。実験による選択によって、CWS Tが52から上記方法により測定しうる程度の希望するいかなる値にまでも高められたポリブチレンテレフタレートの繊維マットを与えるモノマー混合物またはモノマーを見出すことができる。上限は室温で約110ダイン/cm以上の表面張力をもつ少数の液体によって設定される。

本発明の開発中に、エチレン性不飽和基、たとえばアクリル部分をヒドロキシル基と共に含む化合物(たとえば2-ヒドロキシエチルメタクリレート、すなわち“HEMA”)によりグラフトを行った基材を用いて装置を製造した。第2のアクリル系モノマー、たとえばメチルアクリレート(MA)またはメチルメタクリレート(MMA)など、グラフトした多孔質ウェブのCWS Tを低下させる傾向を示すものをHEMAと併用し、割合を変えることによって、35~45ないし110ダイン/cm以上のいかなるCWS Tをも得ることができる。こうして製造された装置は界面活性剤で処理した成分を用いて製造された装置と下記の点で区別される。すなわち界面活性剤は装置に液体を導通することにより除去されるが、グラフトにより得られた表面特性は永久的であり、装置にいかなる量の液体を導通しても、また液体の物理的特性を変えても除去または変化することなく、特に表面張力は変化しない。

多孔質基材のCWS Tより低い表面張力をもつ液体はその基材をぬらし、その基材が貫通孔を含む場合は基材を容易に貫流するであろう。このCWS Tより高い表面張力をもつ液体は

低い差圧においては全く貫流しないが、圧力を十分に高めると貫流するであろう。液体の表面張力がCWS Tよりごくわずかに高い場合、必要な圧力は小さいであろう。逆にCWS Tと液体の表面張力との差が大きい場合、貫流を誘導するのに必要な圧力は高くなるであろう。

液体の表面張力より15~20ダイン/cm低いCWS Tをもつ繊維マットにその液体を加圧下に強制的に導通すると、不均一な様式で貫流が起こる傾向を示し、従ってマットの若干の領域は乾燥したままとなることが見出された。これは白血球除去装置においては下記の理由からきわめて望ましくない。第1に圧力降下がより大きく、これによって早期目詰まりを生じ、第2にすべての流れが有効面積のごく一部を通過し、これによっても目詰まりの確率が高まり、第3図に白血球の吸着または尹遇による保持に有効なフィルター表面積の一部のみがその目的に用いられ、その結果白血球の除去効率が低下する。

#### 合成繊維の潤湿性の乏しさおよび結果的な始動の遅れの問題に対する解決策

繊維表面特性は多数の方法により、たとえば湿式または乾式酸化を含めた化学反応により、それにポリマーを沈着させることによる表面被覆により、およびエネルギー源、たとえば熱、ファンデグラフ起電機、紫外線または他の形の放射線(それらのうち $\gamma$ 線が特に有用である)に暴露することにより改質することができる。

これらの種々の方法の例として、ステンレス鋼繊維の、空気中、約370°Cにおける酸化によって薄い酸化物の表面皮膜を形

成することにより水湿潤性となすこと、すなわち72ダイン/cm以上の $\gamma_e$ を付与することができる。合成有機繊維およびガラス繊維を、一端またはその付近に反応性（たとえばエポキシド）部分を含み、他方に親水基を含むポリマーで被覆することができ、これらの方法および表面改質法の専門家に既知の方法を採用することはできるが、放射グラフト法は適切な条件下で行った場合、改質しうる表面の種類、改質に用いられる反応体の範囲の広さ、および必要な反応を活性化するために用いられるシステムにおいてかなりの柔軟性が得られるという点で有利である。本発明においては $\gamma$ 線グラフト法が50ダイン/cmから75ダイン/cmを大幅に上回る広範囲にわたるCWS Tをもつ合成有機基材を製造しうるため、注目される。生成物はきわめて安定であり、水抽出成分の水準が検出不可能なほど低く、さらに予備成形された予備濾過用または吸着用素子に用いた場合、改良された繊維間付着性が得られる。

合成繊維が湿潤性に乏しいことに対処する他の手段には、赤血球が懸濁している血漿の表面張力を変化させること、または赤血球の表面特性を変化させることが含まれる。これはたとえば白血球除去装置の赤血球懸濁液の表面張力を低下させる界面活性剤または可溶性物質を供給することにより達成される。

実施例1~106の試験装置を製造するために用いたゲル用プレフィルター素子には非イオン界面活性剤溶液を含浸させ、これはそれを貫流するPRCに48.5~51.5ダイン/cmの表面張力を誘導した。実施例107以下は界面活性剤を用いずに行われた。白血球除去装置に用いる繊維直径の選択

ウェブが製造された。

ある種の樹脂は細い繊維の溶融ブローに他のものより好適である。好適な樹脂にはポリプロピレン、ポリメチルペンテン、ナイロン6、ポリエステルPET（ポリエチレンテレフタレート）、およびポリエステルPBT（ポリブチレンテレフタレート）が含まれる。まだ試験されていない他のものが見出される可能性がある。上記樹脂のうちではポリエステルPBTが放射線グラフトおよび後続の熱間圧縮による制御されたポアサイズの予備成形素子への転換にも適しているため、好ましい材料である。

ポリエステルPBTは本発明の製品の開発に用いられた主な樹脂であり、ゲル用プレフィルターを除いて具体例に用いた樹脂である。しかし、繊維化して直径1.5 $\mu$ m程度の細い繊維を含むマットまたはウェブとして集めることができる他の樹脂が見出される可能性があること、および必要な場合にはそれらのCWS Tを最適範囲に調整された製品が同等に有効な、しかもいっそう小型の白血球除去装置の製造に好適な可能性があることを留意すべきである。同様に、適宜処理されたガラス繊維も血液保持性がきわめて低い装置を製造する可能性がある。

PBTの臨界面張力（ $\gamma_e$ ）は45ダイン/cmであると報告され、微細繊維マットの形におけるそのCWS Tは52ダイン/cmと測定されている。

#### ゲル用プレフィルターにおけるニードルウェブの使用

不織ウェブは種々の手段で製造される。繊維を溶融プラスチックから押出されたまま空気中に浮遊させ、空気浮遊物から移

“白血球除去装置に望まれる特性”と題する章に述べたように、繊維表面への白血球の吸着は白血球除去の機構として広く受け入れられている。一定重量の繊維の表面積は繊維の直径に反比例し、繊維表面への吸着による白血球の除去は白血球除去に重要な機構であるので、細い繊維ほど高い容量を備え、目的とする効率を達成するのに必要な繊維の量（重量により測定）は用いる繊維の直径が小さいほど少ないであろう。

この理由から、白血球除去にはより細い繊維を用いる傾向があった。歴史的にみて、より細い直径の繊維を製造する技術が進歩するのに伴って、それがその後ハウジングに充填され、および/または白血球除去に用いることが提案された。

#### 白血球除去装置に用いる繊維材料の選択

ポリエステル、ポリアミドおよびアクリル樹脂を含めて慣用される多数の繊維は放射線グラフトに適している。それらはグラフトに必要な水準の $\gamma$ 線による分解に対して適切な抵抗性を持ち、かつそれらは照射中または照射後に有効モノマーが反応しうる基を含むからである。

前記のように、繊維直径は可能な限り小さくしなければならない。通常の紡糸口金押出しおよび延伸によって製造される繊維は、現在では直径約6 $\mu$ mより小さいものは得られない。

溶融樹脂を高速度気流により繊維細化して繊維となし、不織ウェブとして集める溶融ブロー法は1960年代および1970年代に生産に入り、年毎にウェブを形成する繊維直径の下限が次第に広がっていった。ここ数年以内に3 $\mu$ m以下の繊維直径のウェブが達成され、比較的最近では2 $\mu$ m以下の平均繊維直径をもつ良質の

動ベルトまたはドラム上へなお柔軟な状態で、または繊維が硬化したのちに集める。他の方式では繊維を押出し、そして連続フィラメントとして延伸し、次いでこれを約2~5cmの長さで切断し、または引裂いたのち空気に浮遊させ、そして移動ベルトまたはドラム上に集める。繊維を集める表面は縦方向に一般に約10~1000m/分の速度で移動しており、この線運動の結果、ウェブ内の繊維は多少とも互いに平行に配列する傾向を示し、ごく一般的にウェブの平面にも平行であり、従ってこれらは“平面平行(planar parallel)”と分類される。

“ニードルド(needled)”ウェブは“ニードルパンチ”ウェブとしても知られ、平面平行ウェブを多数の急速往復する多層有刺ニードルが設置された機械に導通することによりさらに処理することによって製造され、これは繊維をランダムにからみ合わせ、それらをウェブの厚さ全体に引込みまたは押込み、これによって繊維は一方の面から他方側の面まで引込まれ、そこでそれらはその面の繊維とからみ合う。

繊維をウェブの厚さ全体に交錯させるために多重噴射水も用いられ、これら（および他の方法がある場合、または開発された場合にはそれら）の製品は以下“ニードルド”と呼ばれる。

ニードルドウェブはきわめて低密度で作られているので崇高であり（しばしば気孔率約95~99%に及び）、比較的厚い（しばしば約3~5mmを超える）。それらの構造は鏡像によればランダムな直径のコイルの組合わせの外観を示し、それらの多くはコイル軸がウェブに平行な状態で配向しており、球状の傾向を示す血液ゲルがウェブ内部へ容易に到達しうると思われ



る。これは平面平行不織ウェブの配向と著しく対照的であり、後者の場合繊維はウェブの平面に平行であり、きわめて粗い場合ですら球状ゲルをウェブの表面またはその付近に保持する傾向を示す。

従って血液ゲルはニードルド不織布のコイルのきわめて開放的な表面内へは容易に進入することができるが、繊維がウェブに平行に配向した不織布への進入はより困難であると思われる。さらに、いったんゲルがニードルドウェブに進入すると、それらは比較的小さな細孔に効果的に保持されると思われ、これは顕微鏡によって存在が容易に認められる。実際に、カールした繊維構造体には容易に進入し、良好に保持されるが、比較的直線状の繊維には容易に進入することができず、従ってゲルがそれらの上流表面に集まるのに伴って急速に目詰まりする。

ゲルを含む血液がニードルドフィルター基材を貫流するのに伴って小さい方の細孔にランダムに遭遇し、これらの数はゲルをすべて、またはほとんどすべて基材内に集める網目効果を示すのに十分である。これに伴って起こる圧力降下の増大はごくわずかである。比較的大きな細孔は開放されたままであり、血液中に懸濁した赤血球が流動するための自由通路を提供する。

これらのすばい機構の概念が有効であるか否かに関係なく、ニードルド不織布はゲルを進入させ、次いでそれらを保持する独特の(かつ予想外の)効果を示し、一方血液またはPRCはごくわずかな、または無視しうる程度の圧力降下増大においてそれらを貫流することが実験的に見出された。

本発明の開発に際して、本発明の実施例にニードルドウェブ

表面張力が測定された。これらの繊維から製造されたゲル用プレフィルターを用いてPRCを処理すると、装置からのPRC流出液の血液の表面張力は約73ダイン/cmから48.5〜51.5ダイン/cmに低下した。同様な表面張力データが、ICI社のツイーン(Tween)80、BASF-ワイアンドotte社のプルロニック(Pluronic) L101 およびプルロニック F68を含めた他の界面活性剤によっても得られた。これらはすべて非経口用として用いるために生理学的に受容される。か例107以下に使用する前に、ニードルド基材中に存在する界面活性剤は洗剤による洗浄および水によるすすぎによって除去された。

#### 微小凝集体用素子

ゲル用プレフィルターに続く素子の主な機能は微小凝集体の除去である。補助的な機能は吸着による白血球の一部の除去である。

これらの目的のために、これは好ましくは2、3またはそれ以上の層の溶融ブローウェブを組合わせる。この素子を構成する各層は別個に予備成形されて互いに隣接配置されてもよく、またはそれらは単一素子に予備成形されてもよく、またはそれらを吸着素子と組合わせて単一の一体素子を形成してもよい。

#### 吸着素子

この素子の主な機能は白血球を吸着により除去する最大部分の繊維表面を与えることである。これは比較的小径の繊維ウェブの層を多数予備成形して一体素子を形成することにより製造するのがきわめて簡便であるが、前記のようにこれを微小凝集体用素子と組合わせて、吸着素子と微小凝集体用素子からなる

を初めて用いる前に、実施例の場合に匹敵する血液保留容積において2単位のPRCを一貫して達成するという目的で何百回もの試験を行った。これらの試験には50 $\mu$ m以上から5〜10 $\mu$ mまでの7〜10段階で異なる段階的ポアサイズの別個の基材層15以上を用いた。これらの試験には平面平行不織基材を用い、いずれも成功しなかった。

ニードルドウェブの使用によって本発明のフィルターの開発が可能となり、これらは比較的古い血液を高い効率で、目詰まりなしに、30〜35cc以下の保留容積において一貫して処理することができる。

ニードリング以外にも鏡検に際して本発明に用いられるニードルド基材と同様な基材を製造する方法が存在するか、または従来開発されるかも知れないが、それらの基材を用いて製造した製品も本発明の範囲に含まれると解すべきである。

パンチウェブを製造するためには広範な繊維、繊維の組合わせ、および/または結合剤を用いることができる。これらはいずれも(a) これらが熱間圧縮または他の手段による後続の制御された圧縮処理を施しやすく、かつ(b) それらが人血処理装置に用いるのに適した材料および条件下で製造される場合には使用しうる。

本発明の実施例においてゲル用プレフィルターに用いたウェブは、非イオン溶剤仕上処理したニードルドパンチ繊維(フロインデンベルク・ノンウブ社、パートナーズ・グレードP14、公称重量80 g/m<sup>2</sup>)を用いて形成され、その結果、脱イオン水300mlに32cm<sup>2</sup>のディスクを浸漬した場合、48ダイン/cmの

単一の一体素子を形成してもよい。

#### フィルター吸着体アセンブリー

ゲル用プレフィルターを適正な順序で微小凝集体用素子および吸着素子と共に組立てると、“フィルター吸着体アセンブリー”が得られる。各部品をすべて別個に予備成形するか、またはそれらをいずれか好都合な組合わせて一体サブアセンブリーに形成することもできる。

#### 除去装置の例の説明

第1〜4図に示すように、例示した除去装置10は一般にハウジング11およびフィルター吸着体アセンブリー12からなる。ハウジング11は入口13および出口14を備え、入口13と出口14の間に流体流路を定める。フィルター吸着体アセンブリー12はハウジング11内に流体流路を横切って配置され、ハウジング11を貫流する流体、たとえばバック状赤血球の懸濁液から望ましくない物質、たとえばゲル、脂肪球、凝集体および白血球を分離する作用をする。

バック状赤血球懸濁液が通過する面積に関してのみ異なる2種のサイズの除去装置につき試験した。小児サイズと定められる小型の方は有効面積32cm<sup>2</sup>をもち、成人サイズと定められる大型の方は有効面積62cm<sup>2</sup>を示した。双方とも、ディスク状フィルター吸着体アセンブリー12は円筒形ハウジングに収容された。

ハウジングは各種形状のフィルター吸着体アセンブリーを収容すべく設計される。その1つはたとえば角形である。適切な流動面積が得られる限り、これらおよび他の可能な形状は原



則としてすべて機能を果たす。

角形のフィルター吸着体アセンブリーは理論的には材料をより経済的に利用することができるが、ディスク形フィルター吸着体アセンブリーに適合したハウジングにつき下記に述べるように締りはめシールを採用する場合、信頼性が低いであろう。シーリングが周囲の周りのエッジ圧縮によって得られる場合、著しい有効面積がシール箇所で失われる。これらの理由から、締りはめシールにより組立てられたディスク形フィルター吸着体アセンブリーを備えた円筒形ハウジングが好ましいが、他の形状も採用しうる。有効断面積32および62cm<sup>2</sup>の円形ハウジングが本発明の開発に際して用いられた。

ハウジングは適度に不透質の材料から作成することができ、これには不透性の熱可塑性材料が含まれる。たとえばハウジングは透明または半透明のポリマー、たとえばアクリル樹脂またはポリカーボネート樹脂から、射出成形によって製造することが好ましい。この種のハウジングは容易に、かつ経済的に加工されるだけでなく、流体がハウジングを通過するのを観察することができる。ハウジングは使用中の普通の腐蝕、および約0.2kg/cm<sup>2</sup> (3 psi)までの内圧に耐えるべく設計される。これは軽量構造が可能であり、これは予備成形フィルター吸着体アセンブリーの採用により可能となった本発明の望ましい特色である。繊維をハウジング内に充填することによって有効に設計されたフィルター吸着体アセンブリーの繊維を圧縮するのに必要な力は62cm<sup>2</sup>のディスクにつき68kg、すなわち約1.1kg/cm<sup>2</sup>であり、より重質の、より崇高な、かつより高価なハウジ

ング構造が必要となる。

ハウジングは種々の形状に形成しうるが、例示した分離装置10のハウジング11は、好ましくは2個のセクション、すなわち入口セクション15および出口セクション16として形成される。入口セクション15は円形の入口プレート20を含み、円形プレート20の内面はフィルター吸着体アセンブリー12の上流表面に面した壁面21を定める。

入口13は流体を壁面21とフィルター吸着体アセンブリー12の上流表面の間の入口プレナム22に送入する。本発明の一観点によれば、第1および2図に示すように入口13は流体をハウジング11の底部またはその付近において入口プレナム22に送入する。

入口は種々の形状に形成しうる。しかし例示した分離装置10の入口13は縦方向入口リッジ23を含む。入口リッジ23はハウジング11の直径軸Aに平行な円形の入口プレート20の外表面に沿って伸び、これは使用に際し直径軸Aを一般に垂直に向けて配置される。入口リッジ23の上流は流体を入れたバッグ、たとえば血液バッグの底を刺し貫くために用いられる中空スパイク24を受容するためのソケットとして形成されていてもよい。入口13はさらに入口通路25を含み、これは中空スパイク24の上端に開き、中空スパイク24および入口リッジ23を通過して伸び、入口セクション15の底で入口プレナム22と連絡する。

円形の入口プレート20の壁面21は複数の一般に同心円状リッジ26を含み、これは同心円状溝27を定める。これらのリッジ26はフィルター吸着体アセンブリー12の上流表面に隣接する。第2図に示すように、リッジ26は入口セクション15の下部にお

り小さくされる。

本発明の他の観点によれば、壁面33はさらに出口セクション16の頂部またはその付近において出口14と連絡する通路、たとえばスロット40を含む。円形溝35それぞれから流体を集めて流体を出口14へ運ぶスロット40は一般に垂直軸Aに沿って出口セクション16の底部から頂部へ伸びていることが好ましい。例示した分離装置10においては、スロット40の幅は一定であるが、出口プレナム36の深さより深いスロット40の深さは垂直軸Aに沿って出口セクションの底部から頂部へ増大している。あるいは高さがハウジングの直径より小さいか、幅が変化するか、または深さが一定であってもよい。たとえばスロットはハウジングの頂部から垂直軸Aに沿って、ハウジングの内径の約80%の範囲の距離に伸びていてもよい。

出口14は種々の形状をとりうる。しかし例示した除去装置10は垂直軸Aに平行な出口プレート31の外表面に沿って伸びる縦方向出口リッジ41を含む。出口リッジ41の下端とはチューブコネクターとして、またはチューブコネクターまたは他の装置を受容するためのソケットとして形成されていてもよい。出口14はさらに、ハウジング11の頂部またはその付近でスロット40と連絡し、出口リッジ41を通過して伸び、出口リッジ41の下端に開く出口通路42を含む。

血液がこの装置を貫流し、これを底から充填し、頂部から排出されるのに伴って、空気は排除されて出口通路42へ向かって流れ、ここから排出される。例示した装置を慎重に設計することにより、すべての空気がハウジングアセンブリーの内部から

ハウジング11の出口セクション16には円形出口プレート31および円筒形カラー32が含まれ、後者は円形出口プレート31の周囲から円形入口プレート20の周囲まで伸びている。円筒形のカラー32は好ましくは円形の出口プレート31と一体成形され、いずれかの適切な模式で、たとえば接着剤により、または音波溶接により円形の入口プレート20と結合している。

円形出口プレート31の内表面はフィルター吸着体アセンブリー12の下流表面に面した壁面33を定める。壁面33は複数の一般に同心円状リッジ34を含み、これは同心円状溝35を定める。これらのリッジ34はフィルター吸着体アセンブリー12の下流表面に隣接する。円形溝35は集合して出口プレナム36を定め、これがフィルター吸着体アセンブリーを通過した流体を集める。出口プレナム36の深さは流体の流れを不当に制限することなくハウジング11内の保留容積を最小限に抑えるために、可能を限

掃去される前に出口通路42に隣接した領域43に若干の液体が到達する状況を低減させることが可能ではあったが、完全に除くことはできなかった。スロット40が無い場合、この遅滞した空気流は若干の赤血球含有懸濁液を出口チューブ42内へ運び込むであろう。スロット40はこれのようにして運ばれた血液をスロット内へ流入させ、ここで空気は支障なく懸濁液から分離される。次いで空気はスロット40内の上昇液面より先に支障なく出口14へ上昇し、液面が出口プレナム36および出口通路42の頂部に達する前にほぼ完全に押出される。従って本発明による例示された除去装置10のハウジング11からきわめて効果的に空気が排除される。たとえば内径8.9cm、初期空気容積36ccであり、高さ8cm、径0.73cm、底部の深さ0.2cmおよび頂部の深さ0.33cmのスロットを備えた除去装置において、1または2ccの血液が出口を通過したのち、出口を通過する空気の残留容積は0.1cc以下であると推定される。

スロットおよび流路の形状の重要性を理解するために、同様な通常の白血球除去ユニットの操作について記載する。

通常のユニットの場合、流体はハウジングの頂部において進入し、底部において排出される。この種のユニットのハウジングは一般に通常のハウジングの上方にある血液バッグと通常のハウジングの下流にある透明な点滴チャンバーの間にプラスチックチューブにより接続され、ここから患者に接続される。始動期間中はハウジングを点滴チャンバーと共に逆転させ、そしてこの通常のハウジングを運って点滴チャンバー内へ血液を強制的に導通する。これは圧力水頭が若干失われるという欠点を

もつが、より著しい場合は1~2ccまたはそれ以上の空気がなお通常のハウジング内に閉じ込められた状態で流体が通常のハウジングの出口に達し、点滴チャンバーに入る。3~4ccの流体が点滴チャンバー内に集まった時点でこれおよびハウジングをそれらの正常な位置に戻す。その際点滴チャンバーの底に流体溜め、そして流体溜めの上に空間が残される。

透明な点滴チャンバーは空間を通る液滴の観察を可能にし、従って流量調整の指針を与える役務を果たす。これは通常のハウジングから進入する遅滞した空気が患者に達するのを防止するという点で第2の役務をも果たす。代わりに遅滞空気は点滴チャンバーの溜めの等容積の流体を排除する。ただし溜めは遅滞空気が流体をすべて排除しないのを保証するのに十分なほど大きくなければならない。さもなければ空気が患者の静脈に進入する可能性がある。

著しい量、たとえば1~2ccの空気が点滴チャンバーをもとの位置に戻したのちそこに達する可能性のあるシステムは、これを再現性なしに行う傾向を示す。従って遅滞空気の容積が大きいくほど、点滴チャンバーの溜めに集めなければならない流体の容積は大きくなる。投与終了時にこの容積の大部分は点滴チャンバー内に残され、従って廃棄される。患者に投与される流体の多く、たとえば赤血球などの血液成分を含有する流体はしばしば入手困難であり、著しく高価であるので、廃棄される流体はきわめて高価な可能性がある。空気の排除量を最大限に高め、これによって点滴チャンバー内でより小規模の溜めを用いるのを可能にすることによって、本発明による除去装置は投与

に際し廃棄される流体の量を著しく減少させる。

フィルター吸着体アセンブリ12は下記に繊維素子の製造という表題で記載するように別個に予備成形された複数の層からなる。開発段階で、前記の基本的内部構造を採用しているが、フィルター吸着体アセンブリの厚さに関してさらに異なるハウジングを構成した。この方法で、全厚が異なるフィルター吸着体アセンブリを試験することができた。それぞれの場合、入口セクションおよび出口セクションのリッジ26、34の先端間の距離がフィルター吸着体アセンブリの公称全厚に等しくなるように調整した。

ハウジング11内においてフィルター吸着体アセンブリ12の締り止めを得るために、フィルター吸着体素子を大型の予備圧縮スラブから円筒形カラー32の内径より0.1~1%大きな直径に切取った。フィルター吸着体素子はそれらの外縁が真の正円筒形を維持するように切取られた。これとわずかなオーバーサイズが連係して、種々のフィルター吸着体素子から構成されるフィルター吸着体アセンブリ12の外縁と、ハウジング11の内縁との間に良好な端封、すなわち締り止めが得られ、フィルター吸着体アセンブリ12の面積および容積全体が100%利用され、これによって保留容積が最小限に抑えられる。

締り止めによって得られる端封はそれ自体で適切であることが示されたが、ユニット生産に際して高い信頼性を備えることが重要であるので、補助シールが望ましいと思われる。このシールは幅1~1.5mmの内側に面した1対のフランジからなってもよく、これらはフィルター基材をこれらの周囲フランジ

間で20~60%圧縮する寸法をもつ。この補助シールを含むアセンブリおよび含まないアセンブリを本発明の開発に際して用いた。

#### 繊維素子の製造

上記ハウジング内へ組込まれる繊維素子は複数の独立した別個の素子からなり、それらがそれぞれ1または2以上の機能を果たす。本発明の白血球除去装置の好ましい形状においては、流体が流れる順にこれらの層は下記のものからなる：

1. 第1素子はゲル用プレフィルターと呼ばれる。高割合の全血およびPRC検体がゲルを含み、これはフィルター基材を目詰まりさせる作用が著しい。これらのゲルはそれらが懸濁している血漿と別個の相を形成し、これと混和せず、視覚的にはより高い粘度をもつように見える。フィルターの目詰まりに対処するための技術水準における方法はフィルターの上流面の細孔を大きくし、続いて連続的または段階的に細孔を漸減させるものである。しかしこの方法は理由は十分には分かっていないが、本発明のゲル用プレフィルターが開発される以前は採用しても効果がなかった。

本発明者らは、平均繊維直径10~40 $\mu$ m、好ましくは15~30 $\mu$ m、より好ましくは20~25 $\mu$ mの、ニードルパンチング法により製造された不織ウェブを原料として用いることによってきわめて有効なゲル除去フィルターを製造しうることを見出した。ニードルウェブは多数の多重有刺ニードルを用いて製造され、これらのとげは上下両方向に向いており、これによって繊維は不規則なループ、円およびらせんの形状をとり、他の種々の不規則

な形状がこれに散在する。一般に大部分の繊維が不規則な形状をとり、直線部分はごくわずかである。試験後の鏡検によって認められるように、ゲルはこの型のウェブ内へ容易に侵入し、ウェブ内に効果的に保持されると思われる。

これらの特性を備えたニードルウェブは一般にゲル除去に望まれるより厚く作られ、最適な結果を得るためにはこれより小さい制御された厚さに圧縮されなければならない。こうして製造された布帛はゲルを保持するのに特に有効であるだけでなく、フィルターハウジング内で比較的小さな空間を占めた状態でこれを行うことが見出された。こうして達成されたより小型のハウジングは通常の予備処理に適したフィルターと比較して保留する血液が少なく、PRC損失が約50%低下する。

ゲル用プレフィルターは微小凝集体を通過によって直接に捕取するのではないが、それが保持するゲルにはしばしば多様な大きさの微小凝集体が実質的に多数含まれ、これらがゲルと共に効果的に保持される。

ゲル用プレフィルターはきわめて高い気孔率を確保するために低密度に製造され、直径30~50 $\mu$ m以下の繊維を用いて製造された場合、これは容易に圧縮される。10~20 $\mu$ mより大幅に細い繊維を用いて製造したウェブは、血液の流動中に数インチの圧力水頭が部分的にゲルで満たされたウェブを圧縮させ、これによってそのポア直径を無効な範囲にまで低下させる状態にまで過度に圧縮性となる可能性がある。30~50 $\mu$ mより大幅に太い繊維を用いて製造した場合、等しいポアサイズにおける開放面積はより細い繊維を用いて製造したウェブと比較してより小さい

層を形成。

- (c) フィルターハウジング内への組込みに際し、(a) と (b) のアセンブリーに充てられたスペースは0.15cmであった。

2. 第2素子は微小凝集体除去素子であり、その機能は特に比較的古いPRC中に生じる凝集体を除去することである。

この素子を製造するために好ましい材料は溶融ブローPETウェブである。

指示されたものを除いて例1~168に用いるためには、この素子は流れの順に挙げた下記のものからなっていた。

平均繊維直径がそれぞれ15、10および7 $\mu$ mの3層のウェブを用いて製造した予備成形層。

平均繊維直径4.5 $\mu$ mのウェブの単一予備成形層。

先行層を上回る密度の平均繊維直径4.5 $\mu$ mの単一予備成形層。

例169以下に用いられる場合、微小凝集体除去素子は流れの順に下記のものからなっていた。

平均繊維値がそれぞれ3.5、3.0および2.6 $\mu$ mの第1、第2および第3層、組立て時に下記の吸着素子と熱間圧縮して一体素子となしたものを。圧縮後の密度は例1~168と比べて小さい。

3. 第3(吸着)素子がもつ主機能は主として吸着による、かつ二次的に通過による白血球の除去である。

例1~168については、この素子は熱間圧縮により一体結合された2.6または4.5 $\mu$ mの繊維の多層を用いて製造された。例169以下については、この素子は2.4 $\mu$ mの繊維ウェブを微小凝集体除去層と互いに結合させて7層の一体アセンブリーを形成したものをを用いて製造された。

い。

ゲル用プレフィルターの製造に用いる好ましい材料はポリエチレンテレフタレート(PET)およびポリブチレンテレフタレート(PBT)である。PETは重量7~9mg/cm<sup>2</sup>において平均繊維直径23 $\mu$ mのウェブの形で用いられ、一方後者(PBTウェブ)は繊維直径20 $\mu$ mおよび重量約8mg/cm<sup>2</sup>の溶融ブローウェブであった。

PET基材は購入したままでは密度が低すぎ、ポア直径は目的とするものより大きかった。これを改善するために、ウェブを熱間圧縮して、より小さな厚さにした。ウェブはきわめて圧縮性であるので、厚さの制御は下記の“落下試験(fall-out test)”と呼ばれる測定法によりなされた。

直径6.41cmのディスクをノギスのジョーに保持し、ジョーを下方へ垂直に向けた。次いでジョーを徐々に開いた。ディスクが落下したノギスの位置がディスクの“落下”厚である。

たとえば例1~106においては、界面活性剤-溶剤が繊維に保有された状態でPET基材の単層を用いた。これを落下試験により0.18~0.22cmの値にまで熱間圧縮した。フィルターハウジングに挿入されるアセンブリーに、0.9mmのクリアランスが充てられた。例107~168はこれと同様であるが、ただし熱間圧縮前に界面活性剤が除去された。

例169以下は下記のものを用いて製造された。

- (a) 上流、1層のPET、公称落下値0.075cmに熱間圧縮。  
(b) 下流、下記の順で、1層のPETと1層のPBT基材、  
両者は互いに熱間圧縮されて、公称落下値0.10cmの一体

上記および例中の数値は本発明の目的に適合する限り、一定範囲内で変更することができる。いずれか特定の变化によって完全に均等な製品が得られるか否かを判定するためには試験が必要である。従って、層の緻密な繊維直径、重量、密度、厚さおよび数を若干変更しても同等か、または恐らくより良好な結果すら達成することができるが、ここに示したものは本発明の前記目的に適合する設計に対する指針としてのものであり、このような変更により製造された装置は本発明の範囲に含まれると解すべきである。

ゲル用プレフィルターを除いてすべての素子は、好ましくは約55ダイン/cm以上、ただし75~80ダイン/cmを超えないCWS Tに表面処理される。

#### 熱間圧縮中のグラフトによる付着性の改良

CWS T値を5ダイン/cm以上高めるべく表面処理された溶融ブロー繊維マットを用いて製造された熱間圧縮素子プレフォームは、熱間圧縮したのち放射線グラフトすることにより製造されたディスクと比較して堅牢性およびほつれに対する抵抗性に関して明らかにより良好である。この理由から熱間圧縮前にグラフトすることは好ましい；しかし実用的な素子は熱間圧縮ののちグラフトすることによって製造しうる。

本発明の例では予備処理、ゲル除去および吸着を組合わせた一体素子を形成するために熱間圧縮を採用したが、他の手段、たとえば樹脂接着によって一体素子を形成することもでき、これまたはこれに類する別法を採用した装置も本発明の範囲内にある。

これらの装置の第1層以外のすべてにおいて溶融ブロー繊維を用いることが好ましい。より細い溶融ブロー繊維または他の細い繊維（たとえば、より大径を繊維を機械的にフィブリル化することにより製造した繊維）が得られようになった場合、白血球除去装置の素子にそれらを用いることも本発明の範囲内である。

#### ハウジング内への予備形成素子の密封

ハウジングは一般にディスク状、より厳密に述べると一部は正円筒形素子の形であることが好ましい。予備形成素子もハウジングの内表の寸法より0.1~1%大きな正円筒形に形成される。組立てると良好なシールが得られ、使用中に検出するほどのバイパス形成は生じない。

#### 素子のCWS T

ゲル用プレフィルター（第1）素子は低いCWS Tを備えていても支障はなく、事実その条件の方が良好に機能するであろう。目詰まり、または目詰まりに近いものを生じるのに十分なPRCを装置に導通し、次いで切断し、各層の圧力降下を調べる試験の結果、この層のCWS Tの増大によってほとんど改良が得られないことが示される。微小凝集体用フィルターおよび吸着セクションは好ましくはCWS T 55~80ダイン/cm、より好ましくは59~73ダイン/cm、よりいっそう好ましくは62~68ダイン/cmに改質される。

#### 赤血球の回収

バッグ内のPRCについてのヘマトクリットを本発明による装置からの流出液と比較した場合、ヘマトクリットに有意の変

化は認められなかった。

進入する血液またはPRCの若干は除去装置内への保留のため失われる。この損失は保留容積として報告される。

#### 物理的特性による多孔質基材の特性判定

ポアー直径を予測するための方程式が提示されている。これらの式は一般に繊維直径、嵩（見掛け）密度および繊維密度を用いる。たとえばその1つは繊維間の平均距離を算出する。しかし繊維間の平均距離は性能を予測するための重要な因子ではない。いかなる液体流路においても性能を制御するのは存在する最大の細孔（1または2以上）であり、これは変形しうる“粒子”、たとえば白血球については特にそうだからである。溶融ブロー法などにより製造された繊維マットの場合、繊維は表面の平面に平行であるが、他の点ではランダムに配置され、ポアーサイズの分布はきわめて広い。繊維マットを製造するための他の手段、たとえば空気堆積、またはフォードリニエスクリーン上での形成も広範なポアーサイズ分布を生じる。これらの状況では繊維間の平均距離は明らかに、性能の性能性に乏しい因子である。繊維直径、繊維密度および嵩密度に関するデータからポアー直径を算出する他の種々の式が提案されたが、本出願人はフィルター基材を製造および使用する手段を考案するためのこの40年以上において、液体供給用フィルターの有効ポアー直径を演算的に算出するのに有用な式を全く見出さなかった。

たとえば気体吸着による繊維表面積の測定—俗に“BET”測定と呼ばれる—は有用な手法である。表面積は吸着により白

血球を除去するために有効な繊維表面の量を直接的指標だからである。溶融ブローPBTウェブの表面積を用いて平均繊維直径を算出することができる：

$$1 \text{ g の繊維の全容積} = \frac{1}{1.38} \text{ cc}$$

（式中の1.38はPBTの繊維密度、g/cc）

$$\text{従って } \frac{\pi d^2 L}{4} = \frac{1}{1.38} \quad (1)$$

$$\text{繊維の面積は } \pi d L = A_r \quad (2)$$

$$(1) \text{ を } (2) \text{ で除して、 } \frac{d}{4} = \frac{1}{1.38 A_r}$$

$$\text{従って } d = \frac{4}{1.38 A_r} = \frac{2.9}{A_r}, \text{ すなわち } (0.845 A_r)^{-1}$$

式中のL=1g当たりの繊維の全長、

d=平均繊維直径、cm、

およびA<sub>r</sub>=繊維表面積、cm<sup>2</sup>/g、

dの単位がμmである場合、A<sub>r</sub>の単位はM<sup>2</sup>/g（平方メートル/グラム）であり、以下これを用いる。

多孔質基材を再現しうるためにこれを適切に表わすのに必要な第2の特性はポアー直径(Dp)である。このために本発明者らは改良OSU-F2試験法を用いた；この試験法およびその使用法は後記の実施例と題する章に記載する。

多孔質基材を表わす他の特性には見掛け（嵩）密度(ρ)、(g/cc)、繊維密度（同様にg/cc）、基材の素子の厚さ(t)、cm、フィルター素子の貫流に有効な断面積(Ac)、cm<sup>2</sup>（すべて

の例につき32または62cm<sup>2</sup>）ならびにCWS T、ダイン/cmが含まれる。これらのパラメータを明記することにより、白血球除去に用いた場合に予測しうる挙動を示すフィルター吸着体素子のフィルターが規定される：

(a) A<sub>r</sub>（繊維表面積/g）にフィルターの重量（Ac × t × ρ）を掛けると、フィルター内で吸着により白血球を除去するのに有効な繊維表面積となる。

(b) 本発明の目的は2単位のPRCを目詰まりなしに通過させるフィルターである。断面積Acが増大するのに伴って、単位面積当たりの流量は減少する。従って目詰まりの傾向が少なくなる。

(b) Dpおよびtは白血球が透過により除去される効率を規定する。

白血球除去に用いる繊維フィルター吸着体素子は、それを作成する繊維の密度、ならびにAc、A<sub>r</sub>、Dp、ρ、tおよびCWS Tを各部品、または部品のサブアセンブリーにつき明記することにより規定される。

本発明者らは、白血球除去用繊維フィルターにおいて白血球の除去が一部は吸着により、また一部は透過により達成されることを見出した。本発明の重要な観点は、Dpを慎重に定めかつ制御し、新規なかつ十分に定められた様式で予備透過を行うことにより、主として吸着に依存するフィルターと比較して、実質的により低い容積のフィルターが得られることである。これによってPRCまたは血液の保留容積が減少し、（これはPRC使用に際し経済的に重要である）、同時に従来用いられて

いた最良の類似装置と比較してより高い効率およびより良好な容量が得られる。

従来用いられていた装置はほぼ完全に、または大幅に吸着に依存しており、比較的大型であったが、本発明の装置はDPを基本的な設計指針として採用し、かなり実質的に過への依存度がより多く、従ってより小型である。

以下の実施例は説明のために提示される。

#### 実施例

これらの例に用いたPRCおよび全血は米国血液銀行協会基準に適合する血液銀行から入手した。CPDA-1抗凝血漿を用いたものはグレイター・ニュー・ヨーク・ブラッド・プログラム（ニューヨーク州メルビル）からのものであり、アドソル（Adsol）抗凝血剤系を用いて生理的食塩液に懸濁した赤血球はアメリカン・レッド・クロス・ブランド・サービス、ロチェスター部門（ニューヨーク州ロチェスター）から入手した。特に指示しない限り、実施例の試験は、PRCを用いて行われた。

PRCを含めて血液製剤は採血後2日以内に血液銀行から入手されなかった。これが感染原因物質の存在を調べるのに必要な最小期間である。

白血球計数はすべて通常のチャンパー計数法によって、熟練した技術者により行われ、報告されたデータは異なる技術者による少なくとも2回の平均である。成人サイズの装置を試験する場合、PRCまたは全血のバッグを2個連続して用い、血液の重量（または容積）は2個についての合計として報告されるが、処理前および後の白血球数は各バッグにつき別個に報告さ

れる。小児サイズの単位についてはPRCまたは全血のバッグを1個用い、処理前および後の白血球数はバッグ内容物の最初の半分、およびバッグの後半分を要する第2試料について別個に報告される。

白血球除去されたフィルター流出液について自動計数器を用いた場合、不正確な結果が得られた。これは自動計数器は全血および正常なPRCの正常な白血球含量範囲内で操作すべく設計されているためである。従って自動計数器の正常な作動範囲はここに示す例で達成した水準の10~1000倍である。従ってこれらの低い水準における自動計数器のデータは信頼性がない。従って計数は普通のチャンパー計数法により手動で行われた。

バッグ（すなわち流入液）カウントはZM型クーラー計数器を用いて測定された。ヘマトクリットの測定には通常の遠心分離法を採用した。

本発明の例では、始動時間は血液またはPRCのバッグに約0.2kg/cm<sup>2</sup>の圧力を手動で、または加圧カフにより与えた状態で測定された。約0.2kg/cm<sup>2</sup>の圧力は、3人の無作為に選ばれた実験技術者が血液バッグを手で圧迫した際に生じる圧力の範囲であると判定された。

始動時間は、試験ハウジングに流体で充填し、逆転した点滴チャンパーに流体を1/2（約3ml）充填するのに必要な時間であると定義される。

例1~168については、試験中の圧力水頭は成人用（62cm<sup>2</sup>）装置については4cc/分、小児用（32cm<sup>2</sup>）装置については2cc/分の流量を維持するのに必要なものに調整された。試験中に

この4または2cc/分の流量を維持するのに必要な圧力が流体圧力水頭100cm、すなわち約0.1kg/cm<sup>2</sup>に達した場合、流量がそれぞれ1または0.5cc/分以下に低下するまでこの圧力に保持し、この時点で試験を終了した。従って、成人用フィルターの最終流量が1cc/分を越え、または小児サイズのユニットについては0.5cc/分を越えたと報告されている場合、血液はすべてバッグから取出され、装置は目詰まりしなかった。試験中の流量が上記限度以下に低下した場合、装置は目詰まりしたとみなされ、バッグ内の残留量が報告される。

例169~210については、試験中の圧力水頭は6cc/分の流量を維持するのに必要なものに調整された。試験中に6cc/分の流量を維持するのに必要な圧力が流体圧力水頭115cm、すなわち約0.11kg/cm<sup>2</sup>に達した場合、これを1cc/分以下に流量が低下するまでこの圧力に保持し、この時点で試験を終了した。バッグ内に残されたPRCの容積が30cc以下である場合、フィルターはそのPRC単位を有効に導通したと考えた。試験によってこれがベッドサイドでの使用に際して起こりうる結果であると判定されたからである。

約5mlの最小試料を血液またはPRCの各バッグから取出し、流入液特性の測定に用いた。2単位以上の血液またはPRCを用いる場合、それらを順次送入し、別個にサンプリングしてアッセイした。

白血球（WBC）数は流体のpl（1pl=1mm<sup>3</sup>）当たりとして報告される。計数のための希釈は、比較的新鮮な血液についての1カウント=100WBCから10~14日目の血液を用いる試験

については1カウント=50WBCまでに及んだ。

各例で用いた素子は特に指示しない限り、ディスク状であり、小児サイズの装置に用いるためには直径64.1mm、成人サイズの装置に用いるためには組立て時に直径88.9mmであった。全厚の積層素子を前記ハウジング内へ組込み、その際第1図に示すように2プレナムの表面間の、すなわち入口プレート20のリッジ26の先端と出口プレート31のリッジ34の先端との間のクリアランスは1mmであった。血液バッグに穿孔したのちバッグに手で与えた圧力により、または約0.2kg/cm<sup>2</sup>に加圧した血液加圧カフにより、フィルターを始動させた。その後、全血またはバック状赤血球は重力により導通され、生成物のアッセイはこの章の上記部分に記載した方法で行われた。

吸着による赤血球の損失は特に指摘しない限り少なくとも検出されなかった。例169-210については、保留による損失は(47t<sub>a</sub>+12)ccと計算された。

フィルター基材のポアー直径は改良OSU F2法により測定され、進入粒子の99.9%が除去された硬質粒子の直径として報告される。ポアーサイズ測定に用いたF2試験は1970年代にオクラホマ州立大学（OSU）において開発されたF2試験の改良法である。OSU試験においては適宜な試験液中の人工混入物質の懸濁液を被験フィルターに導通し、その間に被験フィルターの上流および下流の流体を連続的にサンプリングする。試料は自動粒子計数器により、あらかじめ選ばれた5種以上の粒子直径の含量につき測定され、上流一対一下流のカウントの比が自動的に記録される。この比はフィルター工業界でベータ

比として知られている。

調べた5mm以上の直径のそれぞれに対するベータ比を縦軸として、横軸としての直径に対して、通常は縦軸が対数目盛であり、横軸がlog目盛りであるグラフにプロットする。次いで各点の間に滑らかな曲線を引く。次いで試験した範囲内のいかなる直径についてもベータ比をこの曲線から読取ることができる。特定の粒子直径における効率比はベータ比から次式により算出することができる。

$$\text{効率}(\%) = 100(1 - 1/\text{ベータ})$$

たとえばベータ=1000である場合、効率=99.9%である。

特に指示しない限り、ここに示した実施例に引用した除去率はベータ=1,000である粒子直径であり、従って引用した除去率における効率は99.9%である。

改良F2試験には1から20~25 $\mu$ mまでの範囲の効率がAC微細試験用ダスト、すなわちAC・スパーク・プラグ・カンパニーにより供給される天然のケイ質ダストの水性懸濁液を被験体混入物質として用いて測定された。水中のダスト懸濁液は使用前に分散液が安定になるまで混合された。試験流量約474~1076 $\text{L}/\text{分}/\text{m}^2$  (フィルター面積) (44~100 $\text{L}/\text{分}/\text{ft}^2$ )、すなわち結果に影響を与えない範囲であった。

実施例1~168に適用されるデータは以下のとおり示される：

- その例の製法ならびに吸収能および透過能に関するデータは第A表に示される。
- フィルターにより血液製剤を処理する際に観察される挙動は第1~16表に示される。

例1~18のものと等しいが、ただし放射線グラフトされて59ダイン/cmのCWSTにされていた。第5のプレフォームは例1~18のものと等しいが、ただしこれは放射線グラフトされて65ダイン/cmのCWSTにされていた。

第3表に示す例35~38-例19~34と同様に製造され、ただし第3層および4層は放射線グラフトされて59ではなく75のCWSTにされた一はCPDA-1添加物を含む全血を用いて試験された。第2単位に対する平均効率は例19~34で得た結果と比べて実質的に低下していた(全血は希釈された形のPRCであるから全血を用いて得た結果とPRCを用いて得たものを比較する意味がある)。

第4表に示した例39~42はバック状赤血球を用いて試験を行い、例19~34の素子のCWSTを高めた効果を示す。微小凝集体除去素子は81ダイン/cmのCWSTを示し、一方吸着素子は75ダイン/cmのCWSTを示した。例19~34と比較して、容量および効率が共に低下した。

第5表に示す例43および44は例19~34の装置の微小凝集体除去素子および吸着素子のCWSTを高めた効果をさらに示す。例43および44は例19~34と等しいが、ただし第2層のCWSTは81ダイン/cmであり、第3および第4層は77ダイン/cmのCWSTを示し、吸着素子は81ダイン/cmのCWSTを示す。2単位目のPRCに関する効率が大幅に低下したことを示す。

第6表に示す例45~48は例19~34の構造を用いて実施されたが、ただし第2、3、4および5層の繊維表面が94ダイン/cm以上のCWSTに改質されていた。これらのデータは、例19~

表Aのデータは下記のとおりに示される：

A欄には例番号および血液データが示される表番号を挙げる。

B欄には被験アセンブリーそれぞれに用いた積数の個々の透過素子の順序を挙げる。上流のゲル用プレフィルター素子(番号1)は例1~168においては指示しない限りアクリル接着したニードルパンチPETからなる。残りの素子はすべて溶融ブローPBT製である。微小凝集体除去素子は層2a, 2b, 2c, 3および4からなり、2a, 2bおよび2cは互いに熱間圧縮されてサブアセンブリーを形成し、層3および4は別個に熱間圧縮されている。層5は熱間圧縮により単一層として形成された吸着素子である。

C欄には繊維表面積( $\text{m}^2/\text{g}$ の単位)を挙げる。D欄には見掛け(嵩)密度( $\text{g}/\text{cc}$ の単位)を挙げる。E欄には素子の厚さ(cm)を挙げる。F欄には各素子につき繊維表面積( $\text{m}^2$ )を挙げる( $A_s = A_r \times \rho \times t \times 62$ )。G欄には表面積のBET測定値から算出された繊維直径(繊維直径 =  $(0.345 A_s)^{-1/2}$ )を挙げる。ただし鏡検により推定されたゲル用プレフィルターを除く。H欄にはOSU F2試験により測定したポアサイズ( $\mu$ m)を挙げる。この場合も鏡検により推定されたゲル用プレフィルターのポア直径を除く。I欄には各層についてのCWS T値を挙げる。

例1~18は表Aの指示に従って製造された。挙げられたCWS T値は表面を変化させていない基材のものである。

第2表に示す例19~34も5層を用いて実施された。これらのうち第1のものは例1~18と等しく、微小凝集体フィルターは

34に関して第2表に報告したものより効率および容量ともに低下したことを示す。

第1表の例1~18、第2表の例19~34、第3表の例35~38、第4表の例39~42、第5表の例43~44、および第6表の例45~48はすべて同じ基本構造であるがCWS Tが52ダイン/cm(未改質)から94ダイン/cm以上に及ぶものを用いて製造された。

得られた結果は52ダイン/cmにおける最通以下から、59~65ダイン/cmにおける最通なもの、65~75から95ダイン/cm以上の範囲におけるCWS T値に対する、効率および容量双方に関して若干効力が低いものまで変化する。例19~34は本発明の好ましい形状を示す。

それにもかかわらずこれらの例はすべて赤血球のベッドサイド投与用として現在入手されるすべての装置より優れていることを留意すべきである。

第7表に示した例49~52は下記の点を除いて、小児サイズの例19~34と同様に製造された：例49ではゲル用プレフィルター素子を省いた。例50では第2層をも省いた。例51では上記2層のほか第3層をも省いた。例52では吸着素子のみを用いた。第7表に見られるように、目詰まりする前に通過した容積は各層を除くのに伴って平均308ccからそれぞれ116, 46, 35および34ccに減少した。従って本発明の段階的ポア予備透過システムの卓越性が明らかに示される。

第8表に示した例53~56はゲル用プレフィルター素子の好ましい厚さの範囲を判定する研究の一部であり、この素子の機能はゲルおよびきわめて大型の凝集体を、ゲル中に懸濁している



小型の凝集体と共に除去することである。これらの例では約23  $\mu$ mの繊維を用いて製造された高バールギー性のニードルパンチ不織布を使用し、これは相対的に小さな厚さに予備圧縮され、次いで組立て時にさらに明記した厚さにまで圧縮された。第8表のデータはプレフィルター素子の厚さに関する以外は同じ方法で製造された例19～34と対比することができる。これらのデータは厚さ0.56mm以下では容量の低下を示す。

例19～34はゲル用プレフィルター素子の厚さ0.90mmを示す。0.65mmおよび1.14mmで行われた多数の試験がきわめて近接した結果を示す。これらのデータに基づいて、好ましい範囲は約0.6mm以上である。

1.14mmでの試験以上には範囲の上限を調べなかった。試験後の鏡検に基づいて、2～3mmに及ぶかなり厚い第1層を用いても良好な結果が得られるであろうと確信する。しかしこのように比較的大きな厚さは結果的に保留量を増加させると思われるので望ましくはない。たとえばこれらの試験に用いた成人サイズのハウジング（有効面積62cm<sup>2</sup>）の場合、厚さが1mm増大すると保留容量が6.2ccずつ増加する。増加はいずれも望ましくない。

例19～34の構成を採用し、ゲル用プレフィルター素子を同一密度であるが、開始時重量11mg/cm<sup>2</sup>のものをを用いて製造し、次いで8.8mg/cm<sup>2</sup>の素子と試験後鏡検により比較した。11mgの素子（25%厚い）はゲル捕集用として必要以上の空間を与えられ、これに基づいて23  $\mu$ mのPET繊維を用いた好ましい重量は8.8mg/cm<sup>2</sup>である。これより少ない重量を用いるこ

例58～65は表Aに示したとおり製造され、P R C処理に際してのそれらの挙動は第9表に示される。最初の4層は例19～34の最初の4層と等しい。吸着素子は4.5  $\mu$ mのP B T繊維5層からなり、これは放射線グラフトされて59ダイン/cmのC W S Tとなり、次いで熱間予備圧縮されて密度0.252g/cc、厚さ0.251cmの単一プレフォームを形成し、成人サイズの場合B E T繊維表面積が1.71m<sup>2</sup>、F 2 ポアサイズまたは平均ポア直径6.9  $\mu$ mのものであった。5層の全繊維表面は4.07m<sup>2</sup>であった。5層の全容量は33.3ccであった。

同様に第9表に示す例66～73は例58～65と同様であるが、ただし第3の予備成形層は厚さ0.069cmおよび密度0.18/ccに圧縮された4.5  $\mu$ mの繊維を用いて製造され、F 2 ポア直径値は15  $\mu$ mであると推定され、第4層は厚さ0.061cmおよび密度0.21g/ccに予備圧縮された4.5  $\mu$ mの繊維を用いて製造され、推定F 2 ポア直径値12  $\mu$ mのものであった。放射線グラフトされて59ダイン/cmのC W S Tとなった直径4.5  $\mu$ mのウェブ5層からなる吸着素子は、圧縮されて厚さ0.277cm、密度0.229g/ccおよびF 2 ポア直径値7.4  $\mu$ mの単一プレフォームとされた。得られたデータを第9表に示す。

例58～65、および66～73に関するデータを第10表の例19～34および96～97のデータと比較する。例19～34の白血球除去効率に関する性能は明らかに例58～65のものより優れており、後者は例66～73のものより優れている。例58～65群と66～73群において吸着による白血球除去に有効な表面積は等しく、すなわち双方とも繊維表面積4.07m<sup>2</sup>であるので、これは予想外である。

とはできるが、本発明の目的である、2単位のP R Cを目詰まりせずに通過させる容量を提供しない恐れがある。

平均ポア直径が目的範囲内に維持される限り、23  $\mu$ m以外の繊維直径をゲル用プレフィルターに用いることができる。約23  $\mu$ mとは異なる平均直径の繊維を用いる場合、ほぼ等しいポア直径を与える単位面積当たりの重量Wは直径dの繊維について次式によって適度な精度において算出することができる。

$$W = 8.8 \frac{d^2}{529} \text{ mg/cm}^2$$

$$\text{および } 20 < d < 26$$

ゲル用プレフィルターが有効である範囲のポア直径を測定する手段は容易には得られない。厚さ0.9mmに圧縮された特定の材料が本発明によるゲル用プレフィルターの好ましい範囲内のポア直径を備えていることを証明するための満足すべき手段は下記の操作を用いるものである。

重量8.8mg/cm<sup>2</sup>に製造された試験材料をイソプロピルアルコールの溶液に浸漬することにより潤滑させ、次いでこの材料を試験厚が0.075cmであり、空気流を監視しながら空気圧を施すことができホルダーに挿入する。上記パラメータ内で機能するためには、空気流速0.5cm/秒で生じた圧力が約3.5～約8.5cm水柱、好ましくは約4～約6.5cm水柱の範囲に含まれない。

例57は、本発明による装置の目詰まりに対する抵抗性をさらに高める手段を目的とする。これは微小体凝集除去素子のポアサイズ、段階的にではなく連続的に変化させることにより25達成される。

これら両群の例間の有意差は、例58～65の第5素子のポア直径(6.9  $\mu$ m)が例66～73のものより小さい(7.4  $\mu$ m)ことである。従ってポア直径が小さいほど効率は改善されると思われる。この結論は例19～34群を例58～65群と比較した場合確認される。例19～34群の表面積はB E T表面積測定法によれば3.29m<sup>2</sup>であり、すなわち例66～73群のものより小さい(4.07m<sup>2</sup>)。しかも例19～34の方が良好な効率をもつ。この場合も例19～34群の下流素子のポアサイズ(6.1  $\mu$ m)は例66～73群のもの(6.9  $\mu$ m)より小さい。従って例19～34群の吸着素子のポアサイズが小さいことがより大きなポア直径の素子と比べて優れた性能に寄与する因子であるという結論を導くことができる。

第10および15表双方に示す例96および97はさらに、下流素子のポアサイズの効果に対する証明を提示する。表Aおよび第10表、ならびに第15表に向けた説明の節に記載されるように、例96および97の構造は下記の点においてのみ例58～65の場合と異なる：

(a) 吸着素子はより少量の繊維を含み、素子アセンブリーは全表面積3.13m<sup>2</sup>を備えている。

(b) 吸着素子の平均ポア直径は6.6  $\mu$ mである。

例96および97は吸着に有効な繊維表面積が実質的により小さく、それらの厚さがより小さい(0.145～0.251cm)にもかかわらず、例58～65より有意に良好な性能を示す。この改良は例96および97のポア直径がより小さいことのみ起因すると思われる。

第13表に示した例103～106は第2表の例19～34と同様にして



製造され、ただし吸着素子がより大きな密度および小さなDp (ポアー直径) に圧縮された。試験の2~4日前に採血された血液に由来するPRCを用いて、この群の各密度の試験4種を実施した。この比較的新鮮なPRCがより古い血液、たとえば他の箇所に報告した試験に少なくとも一部は用いられたものより目詰まりを生じる傾向は少ない。

第13表のデータは、新鮮な血液に用いる場合は約4 $\mu$ m程度の小さなポアーサイズを用いることができ、その際目詰まり前に2単位のPRCを通過させるという目的を達成することができる。なお、この一連の試験は100%の白血球回収率を示した。

輸血に用いる約4日前またはそれ以前に採血された血液に由来するPRCに用いるためには、従って4 $\mu$ mの下限が好ましく、4.2 $\mu$ mの下限がより好ましい。

このようにポアー直径は白血球除去効率に強い影響を与える可能性がある。これは繊維基材による白血球の除去は表面積のみの関数であるという考えと相対するので、予想外の知見であった。前記のように顆粒球は赤血球より大きい、正常な全血中で白血球の20~40%を占めるリンパ球はサイズが赤血球に匹敵する。

この知見を利用して、血液保留容量を例58~65に比べて約8%、例66~73に比べて16%減少をさせることができた。これは著しい減少であり、実際に現在の病院経費および血液銀行価格に基づけば1単位を輸血する経費を約3~6米ドル減少させる。

第11表に示す例74~78はPRCの流量4cc/分において、有

と栄養素の組合わせである。COPA-1全血またはCPDA-1 PRCにおいては赤血球は血漿に懸濁されており、PRC赤血球濃度の方が高いので(ヘマトクリットは一般に70~80%の範囲)、その粘度がきわめて高く、このためPRCに対する容量は、ヘマトクリットがより低くかつ粘度が大幅に低い全血に対する容量より低い傾向にある。

この数年に新たな一群の血液製剤が開発され、これらにおいては遠心分離して赤血球をほぼ100%に濃縮したのち、CPDA-1系と比較して約7日間、赤血球の有効寿命を延長する防腐剤を含有する食塩液にそれらを再懸濁する。これらの一群の血液製剤は“赤血球が生理的流体媒質に懸濁された製品”と定義される。アドソル系は現在米国である程度用いられているこの種の系の1つであり、米国、ヨーロッパおよび日本において他のものの代表であると考えられる。

この型の血液製剤はもとの血漿をごくわずかな割合しか含有せず、赤血球は低粘度の生理的流体に再懸濁されているので、粘度は全血の場合よりいっそう低い。例79~85は例66~73に用いた形状の装置を用い、すべて小児サイズの装置について実施された。例79~85および66~73の装置は本発明のきわめて好ましい形態ではないという事実にもかかわらず、これらのデータはアドソル血液に対しては支障のない性能を示す。

例19~34、58~65、66~73その他の形状の装置は、CPDA-1抗凝血漿を含む全血を用いて操作された。容量および効率に関する挙動は一般にアドソル製剤に関して報告されたデータと同様である。

効流動面積32cm<sup>2</sup> - この点では小児サイズの装置に等しいのハウジング内で、ただし例19~34(好ましい形状)の成人サイズユニットの場合に等しい流量およびそれに含まれるものに等しい全量の繊維基材を用いて実施された。これは下記のとおり8層の使用を伴うものであった: 第1および第2層はそれぞれ例19~34群の第1層と等しかった。第3層は例19~34群の第2層と同様であったが、繊維直径15、10および7 $\mu$ mの基材をそれぞれ15mg/cm<sup>2</sup>使用し、これらが堆積し、熱間圧縮されて厚さ0.15cmのディスクを形成していた。第4、5、6および7層例19~34の番号3および4の層と同様であり、ただしそれらが圧縮されてそれぞれ密度0.18、0.20、0.22および0.23g/ccのプレフォームを形成していた。第8層および最終層は繊維直径および密度は例19~34の場合と等しかったが、2倍重量の繊維を圧縮して2倍の厚さ、すなわち0.304cmに及ぶプレフォームとされた。これらのアセンブリーの試験により得たデータを第11表に示す。容量は新鮮な血液については周辺とはいえ適切であるが、数日以上を経た血液には全く不適当である。これらのデータを例19~34のものと比較すると、同じ全量および種類の各繊維基材をより大きな断面積の装置に用いる利点が明らかになる。

第12表に示した例79~85は“アドソル血液”を用いた場合に得られたデータを示す。この群の例以外はすべて、例中で用いた全血およびバック状赤血球はすべてCPDA-1の処理血液を用いて実施された。CPDA-1は患者に輸血された際に赤血球が有効に維持される期間を延長すべく考案された抗凝固薬

例86~95は第14表に示される。例90は実際には実施されなかった; 挿入したデータは例19~34の平均である。例86~89および91~95は実施され、例90と同様であるが、ただし吸着素子の密度および厚さは重量を一定に保持した状態で変化した。第14表に見られるように、ポアー直径が重要な効率決定因子であり、これは1単位目のPRCについてはポアー直径7 $\mu$ mにおける87%から、6.2 $\mu$ mにおける99.2%、および6.1 $\mu$ mにおける100%まで変動する。2単位目のPRCについての白血球除去効率も平行して変化し、6.7~7 $\mu$ mにおける約70%から、6.1 $\mu$ mにおける99.6%、および6.0 $\mu$ mにおける100%まで変化する。これらのデータから、直径2.6 $\mu$ mの繊維25mg/cm<sup>2</sup>を用いて製造された吸着素子について、ポアー直径に関する好ましい上限は約6.7 $\mu$ mであり、より好ましい上限は6.3 $\mu$ mであることが認められる。

約6.1 $\mu$ m以下のポアー直径ではこの群の例すべてが2単位のPRCについて本質的に100%の白血球除去効率を示し、5.5 $\mu$ m程度の低さまでは若干の目詰まりはあるが満足すべきデータが認められる。従って好ましいポアー直径の範囲は約5.5~6.7 $\mu$ mであり、より好ましい範囲は約5.8~6.3 $\mu$ mである。

例96~101は第15表に示され、表Aに記載される。これらの例は例58~73と同様に製造され、ただし下流層は5層ではなく3層の4.5 $\mu$ mの繊維を指示した厚さおよび密度に熱間予備圧縮したものを用いて作成された。用いた小児サイズの5素子の全表面積は1.51m<sup>2</sup>であり、これを比較のため(第10表参照)成人サイズの3.13m<sup>2</sup>に換算する。第15表に見られるように、約6.6 $\mu$ m以下のポアーサイズにおいて1単位目および2単位目の双方

につき100%の除去効率が得られた；これは第10表中で、例58～65に関する密度0.255g/ccおよびポアー直径6.9 $\mu$ mにおいてより低い効率が生じたこと、ならびに例66～73の密度0.229g/ccおよびポアー直径7.4 $\mu$ mにおいてさらに低い効率が生じたことと対比される。これらのデータから、ポアー直径の上限についての好ましい値は約7.5～8 $\mu$ mであり、より好ましい値は6.6 $\mu$ mであると思われる。6.6 $\mu$ m未満では効率は100%に維持されるが、目詰まりの頻度が高まると思われ、その結果好ましい下限は約5～5.5 $\mu$ mであり、より好ましい下限は6～6.5 $\mu$ mである。

例19～34、58～65、66～73、86～95、および96～101を合わせると、好ましいF2ポアー直径範囲5.0～8 $\mu$ m、より好ましい範囲6～6.7 $\mu$ mが示される。これらの好ましい範囲について以下に詳述する。

#### ポアー直径の好ましい範囲

例1～107のデータを考察するのに伴い、ポアー直径の好ましい範囲を決定するための多数の結論が導き出される。

(a) 新鮮なPRCのみを用いて試験した第13表の例102～106に基づけば、4 $\mu$ mの下限が好ましく、4.2 $\mu$ mがより好ましかった。

(b) 第14表の例86～95に基づけば、6.7 $\mu$ mの上限が好ましく、6.3 $\mu$ mがより好ましいと思われた。下限については5.5 $\mu$ mが好ましく、5.8 $\mu$ mがより好ましかった。

(c) 第10表に示したデータはきわめて好ましいものとして6.1～6.6 $\mu$ mより狭くない範囲を示唆し；さらに第9表の例66～73についての結果はこの明細書に関して得られるいかなる製品よ

りはるかに良好であるので、これよりは好ましさの程度が低い上限7.4 $\mu$ mが正当化される。

(d) 最後に、例19～34、58～65、66～73、86～95、および96～100の考察を合わせると、好ましい範囲5～8 $\mu$ m、より好ましい範囲6～6.7 $\mu$ mが示される。

下限に関しては若干の医師はサラセミアなどの廃疾を伴う患者については新鮮血のみを用いるのを好むので、細孔直径の好ましい下限は4 $\mu$ mとすべきである。

上記の他の考察を合わせると、好ましい範囲は4～8 $\mu$ mである。最近採血したPRCに用いるにはこの範囲の下方部分が好ましく、上方部分は比較的古いPRCに用いるのに好ましい。

例107～168（第16表参照）に用いた装置は例19～34と同様に製造され、ただしゲル用プレフィルターの製造に用いた基材はこすられ、すすがれたので、界面活性剤を含有しなかった。例107～119は表面改質せずに製造され、52ダイン/cmのCWSTを備えていた。例120～168は、ゲル用プレフィルター以外を放射線グラフトし（HEMAおよびMAならびにぬれを助成するトリブチルチルアルコール少量の混合物を用いて）、それらのCWST値を63～109ダイン/cmにわたって改質した素子からなる。ゲル用プレフィルターに界面活性剤が存在せず、それらのCWST値が変動する点以外は、例120～168は例19～34の構造と等しかった。

例107～168はすべて、導通した最初のPRC単位については100%の白血球除去率を示し、2単位目については第16表に挙げた各群における平均効率は96%を越えた。

第16表において、フィルター基材のCWSTが75ダイン/cm以下である場合、2単位を導通する前に比較的高い頻度で目詰まりが起こる。これはPRCの表面張力に関連し、これは上記のように血漿については73ダイン/cm、赤血球については64.5ダイン/cmであると報告されている。

第16表のデータに基づけば、フィルター基材のCWSTについて好ましい値は63ダイン/cm以上であり；より好ましい値は70ダイン/cm以上であり；さらに好ましい値は75ダイン/cm以上である。しかしすべての例についてのデータが現在市販されているいずれの製品の場合より良好であることを留意すべきである。

例1～210の製造に際して、CWST54ダイン/cmのフィルターアセンブリーを製造し、満足すべき結果を得た；しかし未処理PBT繊維からわずか2単位異なるCWST値が一貫した性能の維持に関して限界であると考えられ、従って54ダイン/cmは好ましさの程度がより低いCWST値である。

例169以下で用いたニードルウェブは繊維滑剤を除去するために使用前にこすられ、水ですすぐれ、次いで乾燥された。使用した溶融ブローウェブは特に指示しない限り放射線グラフトされ、64ダイン/cmのCWSTを得た。

プレフォーム厚は直径7.7cmのアンビルを用いて、付加圧力4.3g/cm<sup>2</sup>において測定された。

例169～186に用いたフィルターアセンブリーは3層のプレフォームからなっていた。

第1プレフォームについては、前記の23 $\mu$ mのニードル不織ウ

ェブを熱間カレンダー掛けて、.076cmの厚さにした。第2プレフォームについては、23 $\mu$ mの平均繊維直径、.0077g/cm<sup>2</sup>のニードル不織ウェブの層を、20 $\mu$ mの平均繊維直径、.0081g/cm<sup>2</sup>の非グラフト溶融ブローウェブ上に乗せ、両者をアセンブリーとして熱間カレンダー掛けし、0.102cmの厚さにした。上記2種のプレフォームを上記の順で組合わせ、イソプロピルアルコールで予備湿潤させ、0.5cm/秒で通風した。これらのアセンブリー10個についての圧力降下は5～7cm水柱であった。

第3プレフォームについては7層の溶融ブローウェブを用いた。これらは順に以下のものであった：1層の直径3.5 $\mu$ mの繊維、.0069g/cm<sup>2</sup>；1層の直径3.0 $\mu$ mの繊維、.0052g/cm<sup>2</sup>；1層の直径2.6 $\mu$ mの繊維、.0063g/cm<sup>2</sup>；および4層の直径2.4 $\mu$ mの層、各層につき.0061g/cm<sup>2</sup>、7層すべてがアセンブリーとしてカレンダー掛けされ、厚さ0.296cm、平均密度0.145g/ccにされている。

上記の構造において第1および第2プレフォームが一緒に第1素子を構成し、ゲル用プレフィルター素子と表わされる。第3プレフォームの最初の3層は微小凝集体除去素子を構成し、ただしこの素子は吸着による白血球除去にも寄与する。第3プレフォームの最後の4層は吸着素子を構成する。

微小凝集体用素子を構成する3層のポアー直径、および吸着素子のポアー直径の測定を可能にするために、微小凝集体用の3層それぞれの下に熱間圧縮前に開放ポアー性の非グラフト分離ディスクの層を配置した。厚さ.004cmのこれらの分離ディスクは約100 $\mu$ m以上の平均ポアー直径をもち、従って厚さの増大

3×.004=.012cm以外にはアセンブリーの性能に有意の影響を及ぼさない。こうして製造されたフィルターアセンブリーを例169~210すべてに用いた。この方法で、各層はボアー直径をOSU-F2試験により測定するために容易に分離された。第3プレフォームの層番号1, 2および3はそれぞれ約19, 16および13 $\mu$ mのボアー直径をもち、残り4層の群は5群の試料間でボアー直径が6.5 $\mu$ mから8.2 $\mu$ mまで変化した。3種のプレフォームを組立てると全厚1.0474cmを持ち、これらをハウジング内ヘリッジーリッジークリアランス1.0444cmにおいて組込み、これにより素子アセンブリーは0.444cmに圧縮された。

第17表に示す例169~174は24日目のPRCを用いて行われた。6回の試験のすべてが前記の基準に適合していた(すなわち圧力水頭115cm水柱、および流量<1cc/分において30cc以下の残留)。

例175~180は平均34.5日目のPRCを用いて行われ; 6回の試験のうち5回が完了時基準に適合した。

2日目のPRCを用いて行われた例181~186は完了時基準に適合し、より重要なことに、1単位目については100%の白血球除去効率、2単位目については平均効率98.8%を示す。

例1~168はPRCから白血球を除去する際に用いる装置を記載するが、これらの例は主として比較的新鮮な(最近採血された)PRCに用いることを目的として、新鮮なPRCを用いる用途にいう好適である。例1~168に用いたものとして挙げられた100単位以上のうち、20日目以上のものわずか6種を本発明の対象である種類のフィルターについて用いた。これ

層のニードルド不織布を第3層の溶融ブローウェブのほかに用いる。さらに、例169~210によるゲル用プレフィルターの密度は例1~168のものより実質的に大きく、ボアー直径はより小さい。

第18表に示す例187~199においては、例1~168のゲル用プレフィルターを例169~186の微小凝集体用プレフィルターおよび吸着素子と組合わせて試験した。この組合わせを、 $\approx 0.372$  cmのハウジング内へ組込むことにより、ゲル用プレフィルター素子は例1~168の場合と同様に、.09cmに圧縮された。

従って例187~198は微小凝集体用プレフィルター素子および吸着素子の構造に関しては例169~186と等しく、それらのゲル用プレフィルターに関してのみ異なる。試験に用いたPRCの平均日数は両者に関して本質的に等しく、それぞれ29.2日および29.3日である。例169~186のゲル用プレフィルターは12例中1例のみが目詰まりを示し、92%の成功率であった。例1~168のゲル用プレフィルターと組合わせた例187~198は12例中5例が目詰まりを示し、58%の成功率であった。従って、古いPRCの使用については例169~186のゲル用プレフィルターの卓越性が明らかに証明される。

例1~168と比べて例169~198の吸着素子のボアー直径の方が大きく、6.5 $\mu$ m以上の好ましいボアー直径を示す; 例1~168はそれぞれ4, 5および5.5 $\mu$ m以上の好ましい範囲のボアー直径を示す。

より小さなボアー直径の吸着素子の使用が、2単位の比較的古いPRCの効果的な導通に及ぼす影響は、第19表に示される

ら6種のうち29および30日目のPRCを用いた2種は2単位を完全に供給する前に目詰まりした。

米国病院業務においては、CPDA-1で抗凝固処理したPRCは35日間保存後まで使用が許可されている。米国病院業務を知る者は、15~20日目以後のCPDA-1 PRCの使用割合に疑問を感じていた; 彼らの推定は平均40%であった。同じ専門家が輸血全体のうち80%が2単位のPRCを用い、残りは1単位のみを用いると推定していた。大部分の病院にとって比較的新鮮なPRC用の1種類、および比較的古いPRC用の他種類と2種の白血球除去装置を保有するのは実質的でない。従って実際上いっそう有用であるためには、病院でベッドサイド使用に用いるための装置は、輸血に用いることができる期限日またはその付近のものであっても2単位の血液全部を供給する前に装置が目詰まりするのを経験する例は、高々ごくわずかな割合でなければならない。この装置はあらゆる日数のPRCにつき高い除去効率、好ましくは導通された1単位目につき99.5~99.9%以上、導通された2単位目については95~99%以上を備えていなければならない。

例1~168に用いた被験品は、同一の繊維直径および重量のニードルド不織布をゲル用プレフィルターの製造に用い、かつ溶融ブロー部品はボアーサイズ範囲およびCWSTに関しては一般に同様であるが、それらの部品の使用模式に関して異なるという点で、例169~210の被験品と類似していた。

例1~168のプレフィルターは1層のニードルド不織布を用いるが、例169~210によるゲル用プレフィルターの部品は2

例199~210により表わされる。これらは例169~186と同じ方法で製造され、ただし微小凝集体および吸着素子からなるプレフォームは平均密度0.192g/ccに熱間圧縮され、吸着素子は3回の試験において5.1, 5.2および5.2 $\mu$ mのボアー直径を示し、これは例1~168から導かれた比較的新しいPRC用として好ましい範囲内にある。

例199~210に用いたハウジングの1. 設定は、ゲル用プレフィルター素子が組立て時に例169~186の場合と同一厚になるように圧縮された。

例199~210に用いたPRCの平均日数は29.2日であった。これらのデータは12例中9例が目詰まりし、成功率25%であったことを示す。これは例169~186についての92%の率と対比され、これはより大きな例169~186のボアー直径の方が望ましいことを示す。結論として本発明の好ましいボアー直径範囲は5.2 $\mu$ m以上である。

この範囲の上限に関しては、吸着素子のボアー直径は10 $\mu$ mを大幅に上回っても実質的に等しい効率が維持されると考えられる; しかし、きわめて古い血液についても目詰まりの例がいっそう減少するという利点(があるとするれば)の代わりに、保留容量が増大するという不都合があるので、本発明者らは8.2 $\mu$ mを超える範囲の直径は開沢しなかった。それにもかかわらず、8.2 $\mu$ m以上、または10 $\mu$ m以上のボアー開口を含む装置も本発明の範囲に包含されると解すべきである。

人血は体内および体外双方においてある種の条件下では“連鎖”(rouleaux)を形成するであろう。これは直径7.5 $\mu$ m×厚さ

本発明の開示により白血球は吸着により除去されることが確認されたが、以下の知見も得られた。すなわち特に比較的最近採血されたPRCについては、装置の最終素子のポアサイズが好ましい直径範囲内にあり、かつPRCを血液銀行から入手した際にPRC中に存在するゲル、微小凝集体および他の成分が最終素子に達するのを防ぐのに適した予備処理がなされる限り、白血球は同等またはより高い効率で、かつ保留による血液損失が少ない状態で、吸着と処理の組合わせによって白血球を除去することができる。

	1	0.13	0.10	.090	.08	23	50 <sup>(1)</sup>	50 <sup>(2)</sup>
66-73	2a	0.19			.09	15		
	2b	0.29	0.30	.076	.14	10	15	59
	2c	0.41			0.19	7		
(第9表)	3	0.64	0.18	.069	0.51	4.5	15	59
	4	0.64	0.21	.061	0.51	4.5	12	59
	5	1.77	0.229	0.277	2.55	4.5	7.4	59

	1	0.13	0.10	0.090	0.08	23	50 (1)	50 (2)	*	t	Do	
96-101	2a	0.14			.09	15			96	0.270	0.145	6.6
	2b	0.29	0.30	.076	.14	10	15	59	97	0.270	0.145	6.6
	2c	0.41			.19	7			98	0.280	0.137	6.1
第15表)	3	0.64	0.18	.064	.51	4.5	15	59	99	0.280	0.137	6.1
	4	0.64	0.21	.061	.51	4.5	12	59	100	0.296	0.130	5.6
	5	0.83	*	*	1.53	4.5	*	59	101	0.299	0.130	5.6

5 条子の全表面積は  
3.1 坪である。

02-106  
第13表)

農産物		畜産物		水産物		雑穀		油類		砂糖		塩類		その他		合計	
品名	数量	品名	数量	品名	数量	品名	数量	品名	数量	品名	数量	品名	数量	品名	数量	品名	数量
小麦	1	1	245	150	1	4	30	20	12.5	40	.3						
大麦	2	632	0	2	5	18	20	11	40	4							
小麦	3	297	0	1	3	14	19	8.5	17.5	2							
小麦	4	249	0	1	4	15	21	12	22	2							
小麦	5	344	0	1	26	30	25	18.5	21	2							
小麦	6	371	0	1	26	30	25	18.5	21	2							
小麦	7	319	0	1	14	12	28	15	40	1.3							
小麦	8	320	144	1	14	80	18	13	40	0.49							
小麦	9	315	0	1	6	78	19	12.5	34	2							
小麦	10	631	0	2	8	78	25	11	25.5	4							
小麦	11	296	107	1	5	85	18	13.5	40	0.47							
小麦	12	337	0	1	6	76	16	10	40	2							
小麦	13	338	0	1	13	79	17	10.5	34	2							
小麦	14	638	0	2	17	86	69	21	40	3.6							
小麦	15	280	0	1	18	76	17	10.5	29.5	2							
小麦	16	302	87	1	14	76	14	13	40	0.47							
小麦	17	243	0	1	14	76	13	11.5	40	2							
小麦	18	577	254	2	14	85	20	14	40	0.45							

成人サイズまで。他はすべて小児サイズ。

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
例No.	部品 記号	Al N/g	$\rho$ g/cc	t cm	A: N	平均繊維 直径, $\mu$ m	D <sub>50</sub> ( $\mu$ m)	CST dyn/cm	所 見
1-18	1	0.13	0.10	.090	.08	23	50 <sup>(1)</sup>	50 <sup>(2)</sup>	
	2a	0.19			.09	15			
	2b	0.29	0.30	.076	.14	10	15	52 <sup>(1)</sup>	成人サイズ装置の5葉子
	2c	0.41		.019		7			の全表面積は3.29㎡であ る <sup>(2)</sup>
(第1表)	3	0.64	0.20	.064	0.51	4.5	13	52 <sup>(2)</sup>	
	4	0.64	0.23	.056	0.51	4.5	9	52 <sup>(2)</sup>	
	5	0.99	0.157	0.152	1.77	2.6	6.1	52 <sup>(2)</sup>	
19-57 (第2-8表)									本文参照
	1	0.13	0.10	.090	.08	23	50 <sup>(1)</sup>	50 <sup>(2)</sup>	
58-65	2a	0.19			.09	15			
	2b	0.29	.30	.076	.14	10	15	59	成人サイズ装置の5葉子
	2c	0.41		.019		7			の全表面積は4.07㎡であ る <sup>(2)</sup>
(第2表)	3	0.64	0.20	.064	0.51	4.5	13	59	
	4	0.64	0.23	.056	0.51	4.5	9	59	
	5	1.77	0.252	.251	2.55	4.5	6.9	59	

19-31  
(第2-B表)

\*\*\*

## 第2章

[illegible]

\* 成人サイズ設置。他はすべて小児サイズ。

第 3 卷

例 No	*血液検査				データ				液体内蔵データ				Hcカセット 流出液中の白血球					
	全血凝固時間	C 凝固時間	Hc 使用回数	Hc 倍率	経過日数	ヤマト温度計	ヤマト湿度計	外気温度計	外気湿度計	圧力開始	圧力終了	血流量 cc/分	血液容積 cc	単位数	血液保留時間	NO数 /μl	個数 /μl	回収率 %
35	560	142	1	3	45	< 6	5.5	40	.46	21	1	3050	0	100		3500	300	91.4
36	462	57	1	3	44	< 6	6.5	40	.49	21	1	2900	0	100		2900	300	95.7
37	519	0	1	15	47	< 6	8.0	24.5	2	21	1	600	0	100		500	0	100
38	557	0	1	15	50	< 6	4.5	16.5	2	21	1	1750	0	100		1700	0	100

● 全血

#### 第 4 变

[illegible]

●成人サイズ装置。他はすべて小児サイズ。

第 5 章

例 No.	血液バッグ				データ				液体移動データ				ろかろろ		ろ出液中の白血球	
	全液量 cc	出血量 cc	ろ過 回数	ろ過 時間 分	ろ過 速度 cc/分	ろ過 時間 分	ろ過 速度 cc/分	ろ過 時間 分	ろ過 速度 cc/分	ろ過 時間 分	ろ過 速度 cc/分	ろ過 回数	ろ過 速度 cc/分	ろ過 回数	ろ過 速度 cc/分	
43	308	0	1	2	66	10	7.5	15.5	2	21	1	7300	0	100		
												7100	350	95.1		
44*	640	0	2	2	70	13	11	26	4	38	2	3900	0	100		
												5650	530	91.6		

● 成人サイズ設置、他はすべて小児サイズ。

第 6 表

血液バッグ データ										液体流動データ				ろかた 流出液中の白血球			
例 No.	全液体量G 開始	ろかた 終了	使用量G	袋 数	経過 日数	ベック サト	時間 分	秒	開始 時	終了 時	圧力 mmHg	流量 cc/分	血液量 cc	単位 数	WBC数 /mm <sup>3</sup>	白血球 %	回収率 %
45*	526	0	2	4	77	36	13	26	4	36.1	1	5550	0	100			
					76					2	2300	20		99.3			
46	273	0	1	11	76	23	13.5	40	1.7	20.4	1	6150	50	99.2			
										2	7800	650	91.7				
47	271	76	1	15	86	26	31.5	40	0.49	20.4	1	5300	0	100			
										2	6250	0		100			
48	286	0	1	27	75	26	14	40	2.0	19.4	1	1200	0	100			
										2	1000	0		100			

\* 成人サイズ装置。他はすべて小児サイズ。

第 7 表

血液バッグ データ				液体流動データ				ろかた 流出液中の白血球						
例	全液体量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	経過 日数	使用 日数	保持 時間	保持 圧力水頭の 開始 終了	最終流量 cc/分	血液保留 量cc	単位 数	WBC数 /mm <sup>3</sup>	回収率 %		
No.	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了		
49	313	173	1	14	78	12	15.5	40	.43	18	1	2500	0	100
50	338	249	1	14	73	17	40	40	.44	16	1	3000	0	100
51	252	195	1	14	80	17	40	40	.47	14	1	2300	0	100
52*	290	231	1	14	76	13	40	40	.44	11	1	2500	0	100

\*\* フィルターの下流で採取された容積。

第 8 表

血液バッグ データ										液体流動データ				ろかた 流出液中の白血球			
例	全液体量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G		
No.	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始		
53	294	67	1	15	83	22	12.5	40	0.49	10.5	1	2700	0	100	0.55		
											2	2850	0	100			
54	346	0	1	15	89	15	11	40	2	19.9	1	3100	0	100	0.48		
											2	3300	0	100			
55	278	0	1	15	82	23	18.5	40	1.8	19.4	1	5300	25	99.6	0.41		
											2	4300	450	89.3			
56*	502	234	2	15	78	27	23	40	0.98	32.4	1	4650	0	100	0.35		
											2	2050	0	100			

\* 成人サイズ装置。他はすべて小児用。

第 9 表

血液バッグ データ												液体流動データ				ろかた 流出液中の白血球			
例	全液体量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	例	全液体量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G	ろかた 使用量G		
No.	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	終了	開始	No.	開始	終了	開始	終了	開始		
58	328	0	1	19	73	11	8.5	5.5	2	20.6	1	5450	0	100	59.5				
												2	4000	25	99.5				
59*	528	0	2	14	72	20	14.5	39	4	38.6	1	4000	0	100	97.1				
												2	1750	50	97.1				
60*	511	0	2	13	76	20	23.5	23.5	4	38	1	2750	0	100					
												2	2750	0	100				
61	309	0	1	19	72	13	9	17	2	22.4	1	2750	0	100					
												2	2750	0	100				
62	350	0	1	17	70	14	14	21	2	23.4	1	1500	0	100					
												2	1500	0	100				
63*	511	0	2	20	80	15	14.5	21.5	4	40	1	2200	25	99.9					
												2	2200	0	100				
64	311	0	1	16	70	11	14	24.5	2	22.2	1	1300	0	100					
												2	1300	0	100				
65	294	0	1	16	70	15	12	16	2	23	1	1300	0	100					
												2	1300	0	100				
66	320	0	1	18	79	14	11	20	2	24	1	3850	0	100					
												2	3850	150	91.5				
67	310	0	1	18	79	9	11	13	2	24.5	1	3850	0	100					
												2	3850	0	100				
68	339	0	1	17	75	14	11	40	1.9	23.3	1	3000	0	100					
												2	3000	0	100				
69	362	0	1	17	73	12	8.5	11	2	24.8	1	2200	300	86.4					
												2	2200	0	100				
70	346	0	1	17	75	11	9.5	40	1.9	24.5	1	2550	0	100					
												2	2550	0	100				
71	347	0	1	16	73	19	16.5	40	1.8	23	1	2700	0	100					
												2	2700	0	100				
72	354	0	1	16	75	13	9	26	2	24.4	1	2300	0	100					
												2	2300	0	100				
73	322	0	1	16	75	32	24.5	40	.47	25.1	1	1000	0	100					
												2	1000	0	100				

\* 成人サイズ装置。他はすべて小児サイズ。

第 10 表

例 No	血液バッグ データ				液体流動データ				カカワト 流出液中の白血球			
	全液は置G 開始	使用回数	経過 日数	バツ ワツ	圧力水頭 開始	最終液量 終了	血液保留 容量	単位 cc 数	血液保留 容量	単位 cc 数	血液保留 容量	単位 cc 数
79	353	0	1	18	62	7	5.5	13	2	21.6	1	700
80	311	0	1	18	57	6	8	12.5	2	22.3	1	1800
81	374	0	1	19	58	7	5	15.5	2	22.7	1	1350
82	383	0	1	19	60	6	7.5	13.5	2	22.2	1	750
83	339	0	1	25	61	8	10	12	2	22.4	1	1500
84	339	0	1	25	56	8	9	17.5	2	22.4	1	2300
85	438	0	1	25	56	5	7.5	40	.86	21.5	1	1250

\* 推定データ

第 12 表

例 No	血液バッグ データ				液体流動データ				カカワト 流出液中の白血球			
	全液は置G 開始	使用回数	経過 日数	バツ ワツ	圧力水頭 開始	最終液量 終了	血液保留 容量	単位 cc 数	血液保留 容量	単位 cc 数	血液保留 容量	単位 cc 数
79	353	0	1	18	62	7	5.5	13	2	21.6	1	700
80	311	0	1	18	57	6	8	12.5	2	22.3	1	1800
81	374	0	1	19	58	7	5	15.5	2	22.7	1	1350
82	383	0	1	19	60	6	7.5	13.5	2	22.2	1	750
83	339	0	1	25	61	8	10	12	2	22.4	1	1500
84	339	0	1	25	56	8	9	17.5	2	22.4	1	2300
85	438	0	1	25	56	5	7.5	40	.86	21.5	1	1250

第 13 表

例 No	密度 g/cc	厚さ cm	目詰まりした 試験、%	F 2 ポアー 直径、 $\mu$ m
102*	0.17	0.152	0	6.1
103	0.19	0.137	0	4.7
104	0.21	0.124	0	4.2
105	0.23	0.112	25	3.8
106	0.25	0.102	50	3.6

\* 例19~34のデータの平均。

第 11 表

例 No	血液バッグ データ				液体流動データ				カカワト 流出液中の白血球			
	全液は置G 開始	使用回数	経過 日数	バツ ワツ	圧力水頭 開始	最終液量 終了	血液保留 容量	単位 cc 数	血液保留 容量	単位 cc 数	血液保留 容量	単位 cc 数
74	626	0	2	4	71	21	19.5	40	3.8	31.5	1	4700
75	614	171	2	9	74	42	19	40	0.97	31.5	1	3100
76	567	116	2	15	76	34	11	40	0.98	31.5	1	4500
77	572	188	2	18	78	45	23.5	40	0.98	31.5	1	1800
78	304	3	1	34	80	92	40	40	0.96	31.5	1	1900



第 14 表

血液バッグデータ										注液後データ										注液後中の白血球																		
例 No.	全血抽出量 cc	注液量 cc	注液後全血抽出量 cc	注液後注液量 cc	注液後白血球数 /mm <sup>3</sup>	注液後白血球率 %	密度 g/cc	厚さ mm	ポア 径 mm	例 No.	全血抽出量 cc	注液量 cc	注液後全血抽出量 cc	注液後注液量 cc	注液後白血球数 /mm <sup>3</sup>	注液後白血球率 %	密度 g/cc	厚さ mm	ポア 径 mm	例 No.	全血抽出量 cc	注液量 cc	注液後全血抽出量 cc	注液後注液量 cc	注液後白血球数 /mm <sup>3</sup>	注液後白血球率 %	密度 g/cc	厚さ mm	ポア 径 mm									
86	230	26	1	3	77	13	10	40	0.48	24.9	1	6500	850	87	41.3	0.117	2.24	7			87	267	0	1	3	79	14	8	13	2	23.1	1	5300	300	94.5	0.126	2.03	6.7
88	315	0	1	3	78	12	7	10	2	21.9	1	7200	450	93.7	0.142	1.85	6.5				88	315	0	1	3	78	12	7	10	2	21.9	1	7200	450	93.7	0.142	1.85	6.5
89	273	21	1	3	76	13	10.5	40	0.47	20.6	1	10500	200	98.2	0.157	1.68	6.3				89	273	21	1	3	76	13	10.5	40	0.47	20.6	1	10500	200	98.2	0.157	1.68	6.3
90	267	0	1-2	15	76	18	12.5	32	1.7-4	20.8-35.1	1	2900	0	100	0.167	1.52	6.1				90	267	0	1-2	15	76	18	12.5	32	1.7-4	20.8-35.1	1	2900	0	100	0.167	1.52	6.1
91	317	164	1	15	75	25	40	0.48	20.4	1	3550	0	100	0.172	1.45	6.0				91	317	164	1	15	75	25	40	0.48	20.4	1	3550	0	100	0.172	1.45	6.0		
92	337	0	1	19	79	22	16	31.5	0.84	20.4	1	2500	0	100	0.180	1.45	5.9				92	337	0	1	19	79	22	16	31.5	0.84	20.4	1	2500	0	100	0.180	1.45	5.9
93	232	147	1	21	84	36	29	40	0.49	20.4	1	1400	0	100	0.180	1.45	5.9				93	232	147	1	21	84	36	29	40	0.49	20.4	1	1400	0	100	0.180	1.45	5.9
94	281	36	1	15	75	14	14	40	0.49	20.4	1	4900	0	100	0.183	1.37	5.9				94	281	36	1	15	75	14	14	40	0.49	20.4	1	4900	0	100	0.183	1.37	5.9
95	233	0	1	15	76	27	18.5	40	1.5	20.4	1	2700	0	100	0.196	1.30	5.7				95	233	0	1	15	76	27	18.5	40	1.5	20.4	1	2700	0	100	0.196	1.30	5.7

第 15 表

血液バッグデータ										注液後中の白血球									
例 No.	全血抽出量 cc	注液量 cc	経過 日数	注液 回数	注液 時刻	注液 温度	注液 速度	注液 量 cc/分	注液 量 cc	単位 数	WBC /mm <sup>3</sup>	白血球 /mm <sup>3</sup>	白血球 %	白血球 密度 g/cc	白血球 厚さ mm	白血球 径 mm			
96	239	0	1	22	82	17	16	40	1.6	20.4	1	1700	0	100	0	0.270	0.145	5.6	
97	343	0	1	16	70	7	6	27.5	2	20.5	1	1550	0	100	0	0.270	0.145	5.6	
98	240	0	1	16	79	12	13	32.5	2	20.6	1	950	0	100	0	0.280	0.137	6.1	
99	296	62	1	22	86	24	15	40	0.49	19.1	1	1600	0	100	0	0.280	0.137	6.1	
100	335	0	1	16	74	12	7.5	19	2	20.6	1	1850	0	100	0	0.285	0.130	5.6	
101	343	0	1	16	75	8	8	16	2	20.4	1	1300	0	100	0	0.289	0.130	5.6	

第 16 表

例 No	I	CWST ダイソ/CS	目詰まり前に導通した単位数				
			3	4	5	2 (no clogging)	1
107-119		5.2	1	3	9		
119-125		6.3	0	3	12		
126-140		7.5	1	0	14		
141-156		8.7	0	0	16		
157-168		10.9	0	1	11		

第 17 表

例 No.	PRC データ		白血球数		白血球分布	
	バッグ2血 の容積 cc	注液後全血抽出量 cc	注液後注液量 cc	注液後白血球数 /mm <sup>3</sup>	注液後白血球率 %	注液後白血球分布 %
169	530	22	20	24	24	24
170	519	20	19	24	24	24
171	555	0	17	24	24	24
172	575	0	20	24	24	24
173	599	0	15	24	24	24
174	618	0	14	24	24	24
175	594	0	15	35	34	34
176	592	0	19	35	33	33
177	555	0	21	35	33	33
178	475	0	23	35	33	33
179	530	100	20	35	33	33
180	530	0	22	35	33	33
181	530	0	21	35	33	33
182	530	0	21	35	33	33
183	535	0	21	35	33	33
184	535	0	21	35	33	33
185	535	0	21	35	33	33
186	600	0	21	35	33	33

\* バッグのカウントが低すぎて有意な効率データが得られなかった。

第 18 表

PRC データ					白血球数				白血球効率				
例 No.	バッグ2個 の容積 cc	残留容積 cc	ヘマトクリット		経過日数		絶対時間 秒	バッグ		フィルタ		1	2
			1	2	1	2		1	2	1	2		
187	337	50	84	78	23	23	19	50	100	0	0	*	*
188	351	12	86	76	23	27	23	100	350	0	0	*	100
189	600	124	79	69	23	27	18	150	250	0	0	*	*
190	536	86	88	72	23	27	24	150	150	0	0	*	*
191	548	0	75	79	23	27	12	50	100	0	0	*	*
192	647	57	79	60	23	27	14	50	50	0	0	*	*
193	653	0	68	70	35	35	24	150	50	0	0	*	*
194	579	0	75	70	31	35	13	100	150	0	0	*	*
195	641	0	70	76	31	35	18	50	50	0	0	*	*
196	550	0	79	75	31	35	18	50	0	0	0	*	*
197	610	375	78	79	35	35	23	100	50	0	0	*	*
198	587	0	72	73	35	35	20	150	100	0	0	*	*

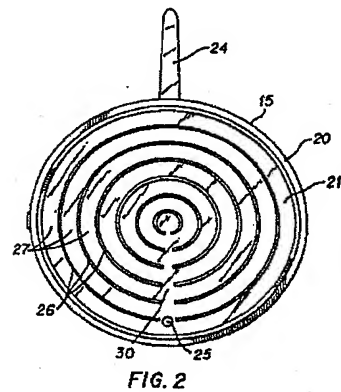
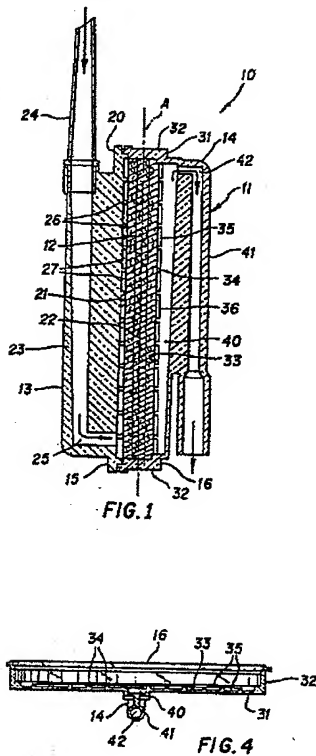
\* バッグのカウントが低すぎて有意な効率データが得られなかった。

第 19 表

PRC データ					白血球数				白血球効率				
例 No.	バッグ2個 の容積 cc	残留容積 cc	ヘマトクリット		経過日数		絶対時間 秒	バッグ		濾液		1	2
			1	2	1	2		1	2	1	2		
199	537	127	81	78	35	35	34	0	50	0	0	*	*
200	576	253	72	76	35	35	23	250	0	0	0	100	*
201	642	239	49	65	35	35	22	0	50	0	0	*	*
202	577	289	71	81	35	35	20	50	0	0	0	*	*
203	543	0	68	70	35	35	17	0	0	0	0	*	*
204	633	278	72	70	35	35	19	0	0	0	0	*	*
205	642	0	70	70	25	25	18	150	100	0	0	*	*
206	587	39	78	80	25	27	21	0	50	0	0	*	*
207	571	106	76	81	27	23	17	50	50	0	0	*	*
208	537	0	70	74	26	24	15	50	100	0	0	*	*
209	377**	19**	77	77	27	27	24	100	--	0	0	*	*
210	529	101	72	85	27	23	20	150	200	0	0	*	*

\* バッグのカウントが低すぎて有意な効率データは得られなかった。

\*\* 1 回目のバッグが完了しなかった。



平成 2年 4月20日

特許庁長官 吉田 文 毅 殿

## 1. 特許出願の表示

PCT/US88/03598

## 2. 発明の名称

血液および血液成分の白血球含量を低下させるための装置および方法

## 3. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国ニューヨーク州11542, グレン・コープ,  
シー・クリフ・アベニュー 30  
名 称 ボール・コーポレーション

## 4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206区  
電 話 (270) 6641-6546  
氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭 三

## 5. 補正書の提出日

平成元年12月 6日

## 6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文 1通

スパンで約25 $\mu$ mから約10 $\mu$ mにまで及び多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子が含まれる、請求の範囲第1項に記載の装置。

9. 約25 $\mu$ mから約10 $\mu$ mまでの範囲に及び段階的に漸減するボアー直径を示す多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子が含まれる、請求の範囲第1項に記載の装置。

10. 単一の挿入素子のボアー直径が約25 $\mu$ mから約10 $\mu$ mのボアー直径にまで段階的に漸次変化する、請求の範囲第1項に記載の装置。

11. (削 除)

12. (削 除)

13. (削 除)

14. 少なくとも1個の素子が59ダイン/cm以上のCWSTに改質されている、請求の範囲第1項に記載の装置。

15. 少なくとも1個の素子が63ダイン/cm以上のCWSTに改質されている、請求の範囲第14項に記載の装置。

16. 少なくとも1個の素子が約53~約75ダイン/cmのCWSTに改質されている、請求の範囲第13項に記載の装置。

17. 少なくとも1個の素子が約53~約70ダイン/cmのCWSTに改質されている、請求の範囲第16項に記載の装置。

18. 少なくとも1個の素子が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面グラフトされてい

## 請 求 の 範 囲

1. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、少なくとも第1、第2および第3の予備成形された多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第3素子の間に挿入され、逐次素子それぞれは先行するものより小さなボアー直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含み、少なくとも第3素子は53~90ダイン/cmのCWSTを示す装置。

2. 第3素子が約4~約8 $\mu$ mのボアー直径を示す、請求の範囲第1項に記載の装置。

3. 第3素子が約4~約5.5 $\mu$ mのボアー直径を示し、装置が2~10日経過した血液製剤の処理に好適である、請求の範囲第2項に記載の装置。

4. 第3素子が約6~約8 $\mu$ mのボアー直径を示し、装置が約10日以上経過した血液製剤の処理に好適である、請求の範囲第2項に記載の装置。

5. 系列内の第1素子がニードル繊維構造体からなる、請求の範囲第1項に記載の装置。

6. 第1素子が制御された厚さに熱間圧縮されている、請求の範囲第5項に記載の装置。

7. 第1素子の平均ボアー直径が、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4~7cm水柱の差圧を必要とするものである、請求の範囲第6項に記載の装置。

8. ボアー直径がほぼ幾何学的に漸進する少なくとも3段階の

る、請求の範囲第1項に記載の装置。

19. 各素子の有効断面積が54cm<sup>2</sup>以上である、請求の範囲第1項に記載の素子。

20. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、請求の範囲第19項に記載の装置。

21. 装置の全内部気孔容積が37ml以下である、請求の範囲第19項に記載の装置。

22. 第3素子における白血球除去手段に濾過手段が含まれる、請求の範囲第1項に記載の装置。

23. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、第1、第2および第3の多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第3素子の間に挿入され、逐次素子それぞれはそれに先行するものより小さなボアー直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含み、かつこれらの素子のうち少なくとも1個は53~90ダイン/cmのCWSTに改質されている装置。

24. すべての素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第23項に記載の装置。

25. 装置が目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫して供給する、請求の範囲第23項に記載の装置。

26. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第25項に記載の装置。

27. すべての素子の全気孔容積が約28ml以下である、請求の範

図第25項に記載の装置。

28. 装置の全内部気孔容積が37ml以下である、請求の範囲第27項に記載の装置。

29. 装置の全容積が60ml以下である、請求の範囲第28項に記載の装置。

30. 多孔質素子が繊維性であり、すべての繊維の全表面積が4ml以下である、請求の範囲第25項に記載の装置。

31. すべての繊維の全表面積が3.5ml以下である、請求の範囲第25項に記載の装置。

32. 第3素子のポア直径が4~8μmである、請求の範囲第30項に記載の装置。

33. 第3素子のポア直径が4~8μmである、請求の範囲第31項に記載の装置。

34. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第23項に記載の装置。

35. 第1素子がゲルを除去するための2以上の手段を含む、請求の範囲第23項に記載の装置。

36. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、合成繊維から予備成形された一体素子少なくとも1個からなり、該繊維の表面が素子に53~90ダイン/cmのCWSTを与えるべくグラフトされている装置。

37. 素子の繊維が該素子のCWSTを2ダイン/cm以上高めるべく表面グラフトされている、請求の範囲第36項に記載の装置。

38. CWSTが約59~73ダイン/cmである、請求の範囲第36項に記載の装置。

46. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面グラフトされている、請求の範囲第44項に記載の装置。

47. 血液製剤を流通する装置において、少なくとも3個の多孔質素子からなり、第1素子が少なくとも一部はニードル繊維ウェブから構成され、第2素子が第1素子より小さなポアサイズを示し、第3素子が53~90ダイン/cmのCWSTを示す装置。

48. (削除)

49. 第2素子が平面平行不織部品少なくとも1個からなる、請求の範囲第47項に記載の装置。

50. 第2素子が第1素子と第3素子の間に配置され、第2および第3素子のうち少なくとも一方が液相の表面張力の約2~20ダイン/cm以内のCWSTに改質されている、請求の範囲第49項に記載の装置。

51. 装置が目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫して供給する、請求の範囲第50項に記載の装置。

52. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、請求の範囲第51項に記載の装置。

53. 装置の全内部気孔容積が37ml以下である、請求の範囲第52項に記載の装置。

54. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さ

39. CWSTが約62~約68ダイン/cm以上である、請求の範囲第38項に記載の装置。

40. 少なくとも1個の素子の繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる基1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面グラフトされている、請求の範囲第36項に記載の装置。

41. 血液製剤から白血球を除去する装置において、素子の繊維が53~90ダイン/cmのCWSTを備えた凝結体を形成すべく放射線グラフトされ、次いで熱間圧縮された少なくとも1個の予備成形された繊維フィルター素子からなる装置。

42. 素子が約53~75ダイン/cmのCWSTに改質されている、請求の範囲第41項に記載の装置。

43. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面グラフトされている、請求の範囲第41項に記載の装置。

44. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、白血球を除去するための53~90ダイン/cmのCWSTを示す層を含む、合成繊維の予備成形された一体多層素子少なくとも1個からなる装置。

45. (削除)

に圧縮されている、請求の範囲第47項に記載の装置。

55. すべての構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、請求の範囲第54項に記載の装置。

56. 第1素子の平均ポア直径が、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4~7cm水柱の差圧を必要とするものである、請求の範囲第47項に記載の装置。

57. 第2素子および第3素子のうち少なくとも一方が約53~約75ダイン/cmのCWSTにグラフトされている、請求の範囲第50項に記載の装置。

58. 第2素子が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエネルギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエネルギー源に暴露することにより表面グラフトされている、請求の範囲第47項に記載の装置。

59. 有効流路の一部が組立て前に予備成形された3個以上の素子からなり、これらがそれぞれ54cm以上の流路断面積を備えている、請求の範囲第58項に記載の装置。

60. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、請求の範囲第59項に記載の装置。

61. 装置の全内部気孔容積が37ml以下である、請求の範囲第59項に記載の装置。

62. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定め

るハウジング、上流多孔質素子、少なくとも1個の中間多孔質素子、ならびに下流多孔質素子からなり、上流素子はゲルを除去する手段を含み、中間素子は微小凝集体を除去する手段を含み、下流素子は白血球を除去する手段を含み、かつ53~90ダイソン/cmのCWSTを示し、上流、中間および下流素子はハウジング内に絡りはめによって固定されている装置。

63. 患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、ならびにハウジング内に流体流路を機切って配置されかつ下流表面を含む分離用素子からなり、入口はハウジング底部付近および分離用手段から上流においてハウジングと連絡し、ハウジングはさらに分離用素子の下流表面に面しかつプレナムを定める壁面、および該壁面に配置されかつプレナムと出口を連絡する流体から流体内部空気を分離するスロットを含み、出口はハウジング頂部付近に配置されている装置。

64. 分離用素子の下流表面に面しかつプレナムを定める壁面、および該壁面に配置されかつプレナムと出口を連絡するスロットがプレナムより深い、請求の範囲第63項に記載の装置。

65. 壁面がスロットと連絡する複数の同心円状溝を含む、請求の範囲第64項に記載の装置。

66. スロットがハウジングの底部から頂部まで伸びている、請求の範囲第63項に記載の装置。

67. スロットがハウジングの底部から頂部まで伸びている、請求の範囲第65項に記載の装置。

円形溝との間に伸びるアクセスを含み、これらの円形溝およびアクセスが集散的に入口プレナムを定め、該入口プレナムはハウジング底部の入口通路付近で最大の深さである、請求の範囲第71項に記載の装置。

73. 出口セクションがスロットと連絡する複数の同心円状溝を含み、スロットがハウジング底部からハウジング頂部まで伸び、ハウジングの頂部において底部より大きな深さである、請求の範囲第71項に記載の装置。

74. ハウジングがさらにディスク状分離用素子の周囲の周りに配置された円筒形カラーを含み、ディスク状分離用素子が円筒形カラーにそれらの間の絡りはめによってシールされている、請求の範囲第71項に記載の装置。

75. 血液製剤を請求の範囲第1項ないし第10項および第14項ないし第22項のいずれかの装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

76. 血液製剤を請求の範囲第23項ないし第40項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

77. 血液製剤を請求の範囲第41項ないし第43項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

78. 血液製剤を請求の範囲第44項ないし第46項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

79. 血液製剤を請求の範囲第47項および第49項ないし第61項の

68. スロットの長さがハウジングの内径の50~80%であり、スロットがハウジングの頂部まで伸びている、請求の範囲第64項に記載の装置。

69. スロットの深さがハウジングの頂部へ向かって増大している、請求の範囲第68項に記載の装置。

70. ハウジングが一般に円形の形状を備え、スロットがハウジングの頂部からハウジングの垂直内径の少なくとも一部に沿って伸びる、請求の範囲第64項に記載の装置。

71. 患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、装置が一般に、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定める一般に同筒状のハウジング、ならびにハウジング内に配置されかつ上流表面および下流表面を備えたディスク状分離用素子とからなり、ハウジングがさらに下記のものを含む：分離用素子の上流表面に面し、入口プレナムを定める入口セクション〔入口は入口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの入口リッジの頂部に開口し、入口リッジを通過して伸び、そしてハウジングの底部で入口プレナムと連絡する第1通路を含む〕ならびに分離用素子の下流表面に面し、出口プレナムを定め、かつスロット〔出口プレナムより深く、出口プレナムと出口の間を連絡する〕を含む出口セクション〔出口は出口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの出口リッジの底部に開口し、出口リッジを通過して伸び、そしてハウジングの頂部付近でスロットと連絡する第2通路を含む〕装置。

72. 入口セクションが複数の同心円状溝、および入口通路と各

いづれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

80. 血液製剤を請求の範囲第62項に記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

82. 血液製剤を請求の範囲第71項ないし第74項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

83. (削除)

84. 73ダイソン/cm以上のCWSTを示す多孔質基材の湿潤性を測定する方法において、異なるがただし近接した表面張力を示す少なくとも2種の液体それぞれ少なくとも1滴または2滴以上を多孔質基材上の異なる位置に施し、そして隣接する表面張力を示す2種の液体のうち一方が基材に吸収され、他方が吸収されない状態となるまで必要に応じこの操作を反復することよりなる方法。

## 國際調查報告

International Association No. PCI/US88/03598

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER OR SUBJECT MATTER SYMBOLS (as applicable) AND IFC		
IPC (4): 801D 39/16		
US CL. 210/491		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched:		
Classification Scheme	Classification Symbols	
US	210/645, 649, 650, 651, 321.84, 321.85, 435, 436, 446, 488, 489, 490, 491, 492, 503, 505, 508, 604/406, 73/73	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documentation is included in the Fields Searched:		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT:		
Category	Criterion of Relevance, if not applicable, where appropriate, of the relevant categories	Referred to Class No.
Y	US, A. 4,087,363 (ROSEMEYER) 02 May 1978 See the entire document.	1-35, 41-43, 50-52, 75-77, 79, 80
Y	US, A. 4,617,124 (FALL) 14 October 1986 See the entire document.	11-15, 36-43, 45, 46, 56-58, 75-79
Y	US, A. 4,294,594 (SLOANE) 13 October 1981 See the entire document.	63-69, 71-74, 81, 82
Y	US, A. 4,009,715 (FORBERG) 01 March 1977 See the entire document.	65, 71-74, 81, 82
Y	EP, A. 0,155,003 (WATAMABE) 18 September 1985, See the entire document.	44-46, 62, 78, 80
<p>* Special Categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" prior document but not cited as or after the independent claim date</p> <p>"C" document which may have priority, should be cited in order to establish the priority date of another claim or other special reason (as specified)</p> <p>"D" document referred to in an independent claim, sub-claim or other claim</p> <p>"E" document published prior to the independent claim date but later than the priority date claimed</p> <p>"F" prior document published after the independent claim date of priority date and not in conflict with the independent claim date as claimed in the independent claim or priority claim</p> <p>"G" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"H" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"I" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"J" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"K" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"L" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"M" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"N" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"O" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"P" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"Q" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"R" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"S" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"T" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"U" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"V" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"W" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"X" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"Y" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p> <p>"Z" document of particular interest: the claimed invention is based on the invention of the prior art</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Certification of the International Search	Date of Making of the International Search Report	
08 December 1988	16 FEB 1989	
International Searching Authority	Signature of the International Searching Authority	
ISA/US	H. GARY JONES	

Form PCI/USAB 88 (previous edition (Rev. 11-87))

平成 6. 2. 18 発行

手 続 補 正 書

平成 5 年 6 月 21 日

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定  
による補正の掲載

昭和63年特許願第509002号(特表平 3-  
502094号、平成 3年 5月16日発行公表特許  
公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2  
の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. <sup>5</sup>	識別 記号	庁内整理番号
A61K 35/14		7431-4C
A61M 1/14	300	9052-4C
B01D 39/16		Z-9263-4D
68/02		8822-4D

特許庁長官 麻 生 渡 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第509002号

2. 発明の名称

血液および血液成分の白血球含量を低下  
させるための装置および方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
住 所  
名 称 ポール・コーポレーション

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206区  
電話(3270)-6641~6

氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭 三

5. 補正の対象

明 細 書  
請求の範囲

6. 補正の内容

別紙の通り

別 紙

1. 請求の範囲を以下の通り補正する。

【1. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置に  
おいて、少なくとも第1、第2及び第3の多孔質  
素子を含み、第2素子は第1素子と第3素子との  
間に介在しており、それぞれの連続する素子は先  
行するものよりも小さな孔径(ポア直径)を有  
しており、第1素子はゲルを除去する手段を含み、  
第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第  
3素子は白血球を除去する手段を含み、少なく  
とも一つの素子は53ダイン/cmを超えるCWS  
Tを示すように変性されていることを特徴とする  
上記装置。

2. 第3素子は約4~約8 $\mu$ mの範囲の孔径を  
有する請求の範囲第1項に記載の装置。

3. 単一の介在素子の孔径が約25 $\mu$ mから約  
10~約15 $\mu$ mの範囲の孔径まで段階的に漸次  
変化する請求の範囲第1項に記載の装置。

4. 少なくとも一つの素子が、少なくとも一つ  
のヒドロキシル部分及びエネルギー源によって活

性化し得る一つの部分を有するモノマー、並びに、  
少なくとも一つの疎水性部分及びエネルギー源に  
よって活性化し得る一つの部分を有するモノマー  
と接触した状態でエネルギー源に曝露することに  
より表面変性されている請求の範囲第1項に記載  
の装置。

5. 装置が、目詰まりする前に、少なくとも2  
単位の容量の血液製剤を一貫して供給する請求の  
範囲第1項に記載の装置。

6. 多孔質素子が繊維性であり、全繊維の全表  
面積が4m<sup>2</sup>未満である請求の範囲第5項に記載  
の装置。

7. 少なくとも一つの素子が、組み立てられる  
前に制御された厚さに予備成形されている請求の  
範囲第1項に記載の装置。

8. 入口及び出口を含みかつかかる入口と出口  
との間に流体流路を定めるハウジング、上流多孔  
質素子、少なくとも一つの中間多孔質素子、及び  
下流多孔質素子を含み、上流素子は第1の素子を  
含み、中間素子は第2の素子を含み、下流素子は



第3の素子を含み、上流、中間及び下流素子はハウジング内に縋りはめによって固定されていることを特徴とする、請求の範囲第1項に記載の血液製剤の白血球含量を低下させる装置。

9. 患者に投与すべき流体から1種又は2種以上の物質を分離する装置において、入口及び出口を含みかつかかる入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、並びに、ハウジング内に流体流路を横切って配置されかつ下流表面を含む分離用素子を含み、入口はハウジングの底部付近で分離用素子から上流側においてハウジングと連絡しており、ハウジングは、分離用素子の下流表面に面しかつプレナムを定める壁面、並びに、該壁面に配置されかつプレナムと出口との間を連絡して流体中の空気を流体から分離するためのスロットを含み、出口はハウジングの頂部付近に配置されていることを特徴とする上記装置。

10. スロットがプレナムよりも深い請求の範囲第9項に記載の装置。

11. ハウジングが概して円形の形状を有し、ス

含み、これらの円状溝及びアクセスが集散的に入口プレナムを定め、該入口プレナムはハウジングの底部の入口通路付近において最大の深さを有している請求の範囲第12項に記載の装置。

14. 出口セクションがスロットと連絡する複数の同心円状溝を含み、スロットが、ハウジングの底部からハウジング頂部まで伸長し、ハウジングの頂部において底部よりも大きな深さを有している請求の範囲第12項に記載の装置。

15. ハウジングが更に、ディスク状分離用素子の周囲の周りに配置された円筒形のカラーを含み、ディスク状分離用素子が、円筒形カラーに、それらの間に縋りはめされることによってシールされている請求の範囲第12項に記載の装置。

16. 少なくとも一つの、合成繊維から予備成形された素子を含み、該繊維の表面が53ダイン/cmを超えるCWS Tを有することを特徴とする血液製剤の白血球含量を低下させる装置。

17. 繊維が、少なくとも一つのヒドロキシル部分及びエネルギー源によって活性化し得る一つの

ロットがハウジングの頂部からハウジングの垂直内径の少なくとも一部に沿って伸長している請求の範囲第10項に記載の装置。

12. ディスク状の分離用素子がハウジング内に配置されかつ上流表面及び下流表面を有している請求の範囲第9項に記載の装置において、ハウジングが更に、分離用素子の上流表面に面し入口プレナムを定める入口セクション、及び分離用素子及びスロットの下流表面に面する壁部を含む出口セクションを含んでおり、入口は入口セクションの外側に沿って垂直に伸長するリッジ、及び、この入口リッジの頂部において開口し、入口リッジを通して伸長し、ハウジングの底部において入口プレナムと連絡する通路を含み、出口は出口セクションの外側に沿って垂直に伸長するリッジ、及び、この出口リッジの底部において開口し、出口リッジを通して伸長し、ハウジングの頂部付近においてスロットと連絡する通路を含む上記装置。

13. 入口セクションが複数の同心円状溝、及び入口通路と各円状溝との間に伸長するアクセスを

部分を有するモノマー、並びに、一つの疎水性部分及びエネルギー源によって活性化し得る一つの部分を有するモノマーと接触した状態でエネルギー源に曝露することによって表面変性されている請求の範囲第16項に記載の装置。

18. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、少なくとも第1、第2及び第3の多孔質素子を含み、これらの素子は厳密に制御された寸法、密度及び孔径に予備成形されており、第2の素子は第1及び第3の素子の間に介在しており、それぞれの連続する素子はそれに先行するものよりも小さな孔径を有し、第1の素子はゲルを除去する手段を含み、第2の素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3の素子は白血球を除去する手段を含むことを特徴とする上記装置。

19. 処理前に、ハウジング内に配置され、厳密に制御された寸法、密度及び孔径に予備成形されている少なくとも一つの不織繊維素子を含むことを特徴とする血液製剤の白血球含量を低下させる装置。

20. 該予備成形を熱圧縮によって行う請求の範囲第19項に記載の装置。

21. 血液製剤を、少なくとも一つの、白血球を除去するための予備成形された手段を含み、53ダイン/cmを超えるCWSTを有する素子を通して通過させることを特徴とする血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

22. 血液製剤を、分離用素子を含む分離装置を通して通過させて血液製剤の白血球含量を低下させ、血液製剤から空気を分離することを特徴とする血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

23. 血液製剤からの空気の分離工程が、血液製剤を、分離用素子を通して、分離用素子の下流側のスロット中に通過させ、スロット中において血液製剤中の空気を血液製剤から分離させる工程を含む請求の範囲第22項に記載の方法。

24. 請求の範囲第1項～第20項のいずれかに記載の装置を通して血液製剤を通過させることを特徴とする、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。』

示し、装置が約10日以上経過した血液製剤の処理に好適である、上記第2項に記載の装置。

5. 系列内の第1素子がニードル繊維構造体からなる、上記第1項に記載の装置。

6. 第1素子が制御された厚さに熱間圧縮されている、上記第5項に記載の装置。

7. 第1素子の平均ポアー直径が、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4～7cm水柱の差圧を必要とするものである、上記第6項に記載の装置。

8. ポアー直径がほぼ幾何学的に漸進する少なくとも3段階のスパンで約25μmから約10μmにまで及ぶ多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子が含まれる、上記第1項に記載の装置。

9. 約25μmから約10μmまでの範囲に及ぶ段階的に漸減するポアー直径を示す多孔質基材からなる少なくとも2個の挿入素子が含まれる、上記第1項に記載の装置。

10. 単一の挿入素子のポアー直径が約25μ

II. 発明の詳細な説明を以下の通り補正する。

(1) 明細書105頁の第19表の後に新段落にて以下の文章を挿入する。

『本発明の他の態様は、以下の通りである。

1. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、少なくとも第1、第2および第3の予備成形された多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第3素子の間に挿入され、逐次素子それぞれは先行するものより小さなポアー直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含み、少なくとも第3素子は53～90ダイン/cmのCWSTを示す装置。

2. 第3素子が約4～約8μmのポアー直径を示す、上記第1項に記載の装置。

3. 第3素子が約4～約5.5μmのポアー直径を示し、装置が2～10日経過した血液製剤の処理に好適である、上記第2項に記載の装置。

4. 第3素子が約6～約8μmのポアー直径を

mから約10μmのポアー直径にまで段階的に漸次変化する、上記第1項に記載の装置。

11. 少なくとも1個の素子が59ダイン/cm以上のCWSTに改質されている、上記第1項に記載の装置。

12. 少なくとも1個の素子が63ダイン/cm以上のCWSTに改質されている、上記第11項に記載の装置。

13. 少なくとも1個の素子が約53～約75ダイン/cmのCWSTに改質されている、上記第1項に記載の装置。

14. 少なくとも1個の素子が約53～約70ダイン/cmのCWSTに改質されている、上記第13項に記載の装置。

15. 少なくとも1個の素子が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエルネギー源に暴露することにより

## 平成 6. 2. 18 発行

表面グラフトされている、上記第1項に記載の装置。

16. 各素子の有効断面積が $54\text{ cm}^2$ 以上である、上記第1項に記載の素子。

17. すべての素子の全気孔容積が $28\text{ ml}$ 以下である、上記第16項に記載の装置。

18. 装置の全内部気孔容積が $37\text{ ml}$ 以下である、上記第16項に記載の装置。

19. 第3素子における白血球除去手段に濾過手段が含まれる、上記第1項に記載の装置。

20. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、第1、第2および第3の多孔質素子からなり、第2素子は第1素子と第3素子の間に挿入され、逐次素子それぞれはそれに先行するものより小さなポア直径を示し、第1素子はゲルを除去する手段を含み、第2素子は微小凝集体を除去する手段を含み、第3素子は白血球を除去する手段を含み、かつこれらの素子のうち少なくとも1個は $53\sim 90$ ダイン/cmのCWSTに改質されている装置。

下である、上記第22項に記載の装置。

29. 第3素子のポア直径が $4\sim 8\text{ }\mu\text{m}$ である、上記第27項に記載の装置。

30. 第3素子のポア直径が $4\sim 8\text{ }\mu\text{m}$ である、上記第28項に記載の装置。

31. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、上記第20項に記載の装置。

32. 第1素子がゲルを除去するための2以上の手段を含む、上記第20項に記載の装置。

33. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、合成繊維から予備成形された一体素子少なくとも1個からなり、該繊維の表面が素子に $53\sim 90$ ダイン/cmのCWSTを与えるべくグラフトされている装置。

34. 素子の繊維が該素子のCWSTを2ダイン/cm以上高めるべく表面グラフトされている、上記第33項に記載の装置。

35. CWSTが約 $59\sim 73$ ダイン/cmである、上記第33項に記載の装置。

21. すべての素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、上記第20項に記載の装置。

22. 装置が目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫して供給する、上記第20項に記載の装置。

23. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、上記第22項に記載の装置。

24. すべての素子の全気孔容積が約 $28\text{ ml}$ 以下である、上記第22項に記載の装置。

25. 装置の全内部気孔容積が $37\text{ ml}$ 以下である、上記第24項に記載の装置。

26. 装置の全容積が $60\text{ ml}$ 以下である、上記第25項に記載の装置。

27. 多孔質素子が繊維性であり、すべての繊維の全表面積が $4\text{ m}^2$ 以下である、上記第22項に記載の装置。

28. すべての繊維の全表面積が $3.5\text{ m}^2$ 以

36. CWSTが約 $62\sim 68$ ダイン/cm以上である、上記第35項に記載の装置。

37. 少なくとも1個の素子の繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる基1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエルネギー源に暴露することにより表面グラフトされている、上記第38項に記載の装置。

38. 血液製剤から白血球を除去する装置において、素子の繊維が $53\sim 90$ ダイン/cmのCWSTを備えた凝結体を形成すべく放射線グラフトされ、次いで熱間圧縮された少なくとも1個の予備成形された繊維フィルター素子からなる装置。

39. 素子が約 $53\sim 75$ ダイン/cmのCWSTに改質されている、上記第38項に記載の装置。

40. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なく

## 平成 6. 2. 18 発行

を示し、第3素子が53～90ダイン/cmのCWSTを示す装置。

44. 第2素子が平面平行不織部品少なくとも1個からなる、上記第43項に記載の装置。

45. 第2素子が第1素子と第3素子の間に配置され、第2および第3素子のうち少なくとも一方が液相の表面張力の約2～20ダイン/cm以内のCWSTに改質されている、上記第44項に記載の装置。

46. 装置が目詰まり前に、人体用として許容しうる限度までのいずれかが経過した血液製剤少なくとも2単位の容量を一貫して供給する、上記第45項に記載の装置。

47. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、上記第46項に記載の装置。

48. 装置の全内部気孔容量が37ml以下である、上記第47項に記載の装置。

49. 少なくとも1個の構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、上記第43項に記載の装置。

とも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエルネギー源に暴露することにより表面グラフトされている、上記第38項に記載の装置。

41. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、白血球を除去するための53～90ダイン/cmのCWSTを示す層を含む、合成繊維の予備成形された一体多層素子少なくとも1個からなる装置。

42. 繊維が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエルネギー源に暴露することにより表面グラフトされている、上記第41項に記載の装置。

43. 血液製剤を濾過する装置において、少なくとも3個の多孔質素子からなり、第1素子が少なくとも一部はニードル繊維ウェブから構成され、第2素子が第1素子より小さなポアサイズ

50. すべての構成素子が組立て前に、制御された厚さに圧縮されている、上記第49項に記載の装置。

51. 第1素子の平均ポア直径が、イソプロピルアルコールで予備湿潤させた場合に第1素子を通る0.5cm/秒の速度の空気流を誘導するために4～7cm水柱の差圧を必要とするものである、上記第43項に記載の装置。

52. 第2素子および第3素子のうち少なくとも一方が約53～約75ダイン/cmのCWSTにグラフトされている、上記第45項に記載の装置。

53. 第2素子が、ヒドロキシル部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマー、ならびに疎水性部分少なくとも1個およびエルネギー源によって活性化しうる部分1個を含むモノマーと接触した状態でエルネギー源に暴露することにより表面グラフトされている、上記第43項に記載の装置。

54. 有効流路の一部が組立て前に予備成形さ

れた3個以上の素子からなり、これらがそれぞれ54cm<sup>2</sup>以上の流路断面積を備えている、上記第53項に記載の装置。

55. すべての素子の全気孔容積が28ml以下である、上記第54項に記載の装置。

56. 装置の全内部気孔容積が37ml以下である、上記第54項に記載の装置。

57. 血液製剤の白血球含量を低下させる装置において、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、上流多孔質素子、少なくとも1個の中間多孔質素子、ならびに下流多孔質素子からなり、上流素子はゲルを除去する手段を含み、中間素子は微小凝集体を除去する手段を含み、下流素子は白血球を除去する手段を含み、かつ53～90ダイン/cmのCWSTを示し、上流、中間および下流素子はハウジング内に縋りはめによって固定されている装置。

58. 患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、入口およ

## 平成 6. 2. 18 発行

び出口を含み、かつこれらの入口と出口の間に流体流路を定めるハウジング、ならびにハウジング内に流体流路を横切って配置されかつ下流表面を含む分離用素子からなり、入口はハウジング底部付近および分離用手段から上流においてハウジングと連絡し、ハウジングはさらに分離用素子の下流表面に面しかつプレナムを定める壁面、および該壁面に配置されかつプレナムと出口を連絡する流体から流体内部空気を分離するスロットを含み、出口はハウジング頂部付近に配置されている装置。

59. 分離用素子の下流表面に面しプレナムを定める壁面、および該壁面に配置されかつプレナムと出口を連絡するスロットがプレナムより深い、上記第58項に記載の装置。

60. 壁面がスロットと連絡する複数の同心円状溝を含む、上記第59項に記載の装置。

61. スロットがハウジングの底部から頂部まで伸びている、上記第58項に記載の装置。

62. スロットがハウジングの底部から頂部まで伸びている、上記第60項に記載の装置。

て伸び、そしてハウジングの底部で入口プレナムと連絡する第1通路を含む]ならびに分離用素子の下流表面に面し、出口プレナムを定め、かつスロット(出口プレナムより深く、出口プレナムと出口の間を連絡する)を含む出口セクション[出口は出口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの出口リッジの底部に開口し、出口リッジを通して伸び、そしてハウジングの頂部付近でスロットと連絡する第2通路を含む]装置。

67. 入口セクションが複数の同心円状溝、および入口通路と各円形溝との間に伸びるアクセスを含み、これらの円形溝およびアクセスが集合的に入口プレナムを定め、該入口プレナムはハウジング底部の入口通路付近で最大の深さである、上記第66項に記載の装置。

68. 出口セクションがスロットと連絡する複数の同心円状溝を含み、スロットがハウジング底部からハウジング頂部まで伸び、ハウジングの頂部において底部より大きな深さである、上記第6

63. スロットの長さがハウジングの内径の50~80%であり、スロットがハウジングの頂部まで伸びている、上記第59項に記載の装置。

64. スロットの深さがハウジングの頂部へ向かって増大している、上記第63項に記載の装置。

65. ハウジングが一般に円形の形状を備え、スロットがハウジングの頂部からハウジングの垂直内径の少なくとも一部に沿って伸びる、上記第59項に記載の装置。

66. 患者に投与すべき流体から1種または2種以上の物質を分離する装置において、装置が一般に、入口および出口を含みかつこれらの入口と出口の間に流体流路を定める一般に円筒状のハウジング、ならびにハウジング内に配置されかつ上流表面および下流表面を備えたディスク状分離用素子とからなり、ハウジングがさらに下記のものを含む: 分離用素子の上流表面に面し、入口プレナムを定める入口セクション[入口は入口セクションの外側に沿って垂直に伸びるリッジ、およびこの入口リッジの頂部に開口し、入口リッジを通

6項に記載の装置。

69. ハウジングがさらにディスク状分離用素子の周囲の周りに配置された円筒形カラーを含み、ディスク状分離用素子が円筒形カラーにそれらの間の締めはめによってシールされている、上記第66項に記載の装置。

70. 血液製剤を上記第1項ないし第10項および第11項ないし第19項のいずれかの装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

71. 血液製剤を上記第20項ないし第37項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

72. 血液製剤を上記第38項ないし第40項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

73. 血液製剤を上記第41項ないし第42項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

74. 血液製剤を上記第43項および第44項

平成 6. 2. 18 発行

成形された少なくとも一つの一体素子を有することを特徴とする血液製剤の白血球含量を低下させるための装置。

79. 予備成形が熱圧縮によって行われる上記第78項に記載の装置。

80. 上記第78項に記載の装置を通して血液製剤を通過させることを含む血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

81. 多孔質素子が、厳密に制御された寸法、密度及びポアー直径に予備成形されている上記第1項に記載の装置。

82. 上記第81項に記載の装置を通して血液製剤を通過させることを含む、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

83. 53ダイン/cmを超えるCWSTを有する多孔質媒体を通して血液製剤を通過させることを含む、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。』

以 上

ないし第56項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

75. 血液製剤を上記第57項に記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

76. 血液製剤を上記第66項ないし第69項のいずれかに記載の装置に導通することよりなる、血液製剤の白血球含量を低下させる方法。

77. 73ダイン/cm以上のCWSTを示す多孔質基材の湿潤性を測定する方法において、異なるがただし近接した表面張力を示す少なくとも2種の液体それぞれ少なくとも1滴または2滴以上を多孔質基材上の異なる位置に施し、そして隣接する表面張力を示す2種の液体のうち一方が基材に吸収され、他方が吸収されない状態となるまで必要に応じこの操作を反復することよりなる方法。

78.ハウジング内に配置され、処理の前に厳密に制御された寸法、密度及びポアー直径に予備